

Mainz 1976

INSULINTOLERANZ - TEST  
BEI INSULINPFLICHTIGEN DIABETIKERN  
IM VERGLEICH ZU STOFFWECHSELGESUNDEN  
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER KINETIK VON BLUTGLUKOSE  
UND UNVERESTERTEN FETTSÄUREN DES SERUMS

GERHARD RICHTER

---

1976

---







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41547917\\_0039](https://archive.org/details/IA41547917_0039)

Aus der II. Med. Klinik und Poliklinik  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
(Direktor: Professor Dr. P. Schölmerich)

INSULINTOLERANZ - TEST  
BEI INSULINPFLICHTIGEN DIABETIKERN  
IM VERGLEICH ZU STOFFWECHSELGESUNDEN  
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER KINETIK VON BLUTGLUKOSE  
UND UNVERESTERTEN FETTSÄUREN DES SERUMS

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen  
vorgelegt von

GERHARD RICHTER

aus Reichenberg/Sudeten

MAINZ 1976



## EINLEITUNG

Untersuchungen zur wechselseitigen Beziehung zwischen Glukose- und Fettsäurespiegel-Spiegel im Blut bzw. Plasma sind in großer Zahl durchgeführt worden. Die Untersuchungen wurden stimuliert durch die in tierexperimentellen Untersuchungen am isoliert perfundierten Herz der Ratte erhobenen Befunde. Diese wurden von RANDLE (1963) in der Hypothese des Glukose-Fettsäure-Zyklus zusammengefaßt. Danach hemmt ein vermehrtes Angebot von unveresterten oder freien Fettsäuren (FFS) am isoliert perfundierten Rattenherz die Aufnahme und Oxydation von Glukose.

Spiegelerhöhungen der FFS im Plasma finden sich beim Menschen u. a. bei Diabetes mellitus oder während der Nahrungskarenz; Zustände, die gleichzeitig durch eine verminderte Glukosetoleranz charakterisiert sind. RANDLE et al. (1963) stellten die Hypothese auf, daß der erhöhte Plasma-FFS-Spiegel in Analogie zu den tierexperimentellen Befunden, in direkter kausaler Beziehung zu der veränderten Kohlenhydrattoleranz steht. Die Autoren vermuteten darüberhinaus, daß der erhöhte Plasma-FFS-Spiegel in frühen Stadien des Diabetes mellitus Ursache der bei diesen Patienten klinisch beobachteten Verminderung der endogenen Insulinempfindlichkeit sei. Die nach Nahrungsaufnahme bei dieser Patientengruppe überschießende Insulinsekretion soll zwar zu einer gesteigerten Reveresterung von Fettsäuren im Fettgewebe und damit zu einem Abfall des Plasma-Spiegels der FFS, nicht aber zu einer Lipolysehemmung in der Muskulatur führen. Es wird angenommen, daß die Lipolyse der Reveresterungsrate überwiegt, so daß in dieser Phase trotz hoher Insulin-Plasmaspiegel der Glukosemetabolismus infolge gesteigerter Fettsäureverbrennung gehemmt wird. Erst wenn die Plasma- bzw. Gewebsspiegel der FFS unter den Normwert absinken, soll es bei noch bestehender Insulinämie evtl. zu einer Hypoglykämie kommen.

Unter diesen Gesichtspunkten erschien es interessant, die Beziehung zwischen Glukose- und FFS-Spiegel im peripheren Blut bei Patienten mit Diabetes mellitus unter standardisierter Insulinbelastung zu untersuchen. Insbesondere erschien es wichtig, den Grad der Glukoseelimination aus dem Blut in Abhängigkeit von der Höhe des FFS-Spiegels zu untersuchen. Für diese Frage war im Besonderen diejenige Gruppe diabetischer Patienten interessant, die durch einen sehr hohen Insulinbedarf charakterisiert war (mehr als 100 IE/die).

Darüberhinaus sollte geprüft werden, ob der Grad der Senkung von Blutglukose- und FFS-Spiegel nach Injektion einer standardisierten Insulinmenge in Beziehung zum Grad der Adipositas steht. Da bei Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen der erhöhte FFS-turnover im Sinne der RANDLE'schen Hypothese zu einer Verminderung der Kohlenhydrattoleranz und damit zu einer verminderten Insulinempfindlichkeit führt, waren hier Unterschiede der Insulinreaktion im Vergleich zu einer Gruppe Normalgewichtiger zu erwarten.

## METHODEN

### 1. Gruppeneinteilung

Von den insgesamt 60 untersuchten Personen beiderlei Geschlechts und im Alter von 14 bis 60 Jahren standen 40 insulinpflichtige Diabetiker und 20 Normalpersonen zum Vergleich. Die Einteilung wurde nach Alter (<25>), Gewicht und bei den Diabetikern zusätzlich nach dem täglichen Insulinbedarf vorgenommen (<40>IE bzw. >100IE Insulin/die). Im einzelnen ergaben sich zur statistischen Erfassung folgende Gruppen mit je fünf Versuchspersonen.

#### Insulinbedarf

| Normalpers. | Diab. <40IE | Diab. >40IE | Diab. >100IE    |
|-------------|-------------|-------------|-----------------|
| jn          | jn          | jn          | 5 Versuchspers. |
| jÜ          | +           | jÜ          |                 |
| en          | en          | en          |                 |
| eÜ          | eÜ          | eÜ          |                 |

Tab. 1: Gruppeneinteilung

jn = jugendlich normalgewichtig

jÜ = jugendlich übergewichtig

en = Erwachsene normalgewichtig

eÜ = Erwachsene übergewichtig

+

Versuchsgruppe konnte aus der Diab.-Kartei nicht ermittelt werden

Von diesen aus der Diabetiker Kartei ermittelten Personen entfallen auf die letzte Gruppe nur fünf Personen, die der von DAWEKE (1966) erwähnten geringen Verteilung von etwa 1% entsprechen. Die Gewichtsbeurteilung erfolgte nach dem SCHALL-HEISSLER-Index (1955), ( $J = \text{Istgewicht} / \text{Idealgewicht}$ ) wonach das Normgewicht über diesem Index liegt. Für das Idealgewicht haben wir die Tabellen der Metropolitan Life Insurance Company zu Grunde gelegt (1959). Um eine Lebererkrankung oder eine Fettstoffwechselstörung weitgehend ausschließen zu können, wurden bei sämtlichen Versuchspersonen folgende serologische Kontrollen durchgeführt: Elektrophorese, Transaminasen, alk. Phosphatase, Gesamtlipide, Cholesterin und zum größten Teil der Bromthaleintest. Es wurden nur Patienten in die Studie einbezogen, bei denen diese Untersuchungen normal waren.

### 2. Gewinnung von Blut bzw. Serum

Der größtenteils ambulante Personenkreis wurde morgens im nüchternen Zustand einbestellt. Die letzte Nahrungsaufnahme bzw. Insulin- oder orale Antidiabetika-Medikation lag mehr als 12 Stunden zurück. Zur Vereinfachung der mehrfachen venösen Blutentnahmen legten wir eine Infusion mit 0,9 % NaCl-Lösung an und legten vor dem Versuchsbeginn eine Ruhepause von 20 Minuten ein, um etwa psychisch bedingte Stoffwechselveränderungen abklingen zu lassen. Bereits Blutentnahmen bzw. die Infusions- und Injektionstechnik können das vegetative Gleichgewicht im Sinne einer streßbedingten adrenergen Reaktion stören und sollten deshalb schonend durchgeführt werden (A. HASSELBLATT, 1965). Die Freisetzung von Katecholaminen führt zu einem kurzfristigen Anstieg von Glukose und FFS. Nach Entnahme der Blutproben für die Bestimmung der Nüchternwerte von Glukose (kapillär) und der FFS (venös aus der liegenden Braunüle) wurde eine standardisierte Altinsulin-

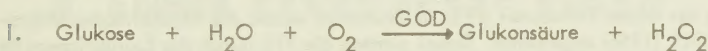
Menge intravenös verabreicht und in Abstand von 10 min. über 60 min. und zum letzten Mal nach 90 min. venöse und kapilläre Blutproben entnommen. Die Auswertung der Glukose erfolgte noch am gleichen Tag, die Seren für die Bestimmung der FFS wurden eingefroren und nach spätestens 14 Tagen aufgearbeitet. Um die Kinetik des Blutzuckerspiegels nach Insulinbelastung zu beobachten, hätte es rückwirkend betrachtet genügt, venöse anstatt kapilläre Blutentnahmen zu verwenden, zumal schon venöse Blutproben für die Bestimmung der FFS vorhanden waren. Im Allgemeinen liegen die kapillären Bestimmungen bekanntlich etwas höher, wie wir dies auch an eigenen Mehrfachbestimmungen beobachten konnten. Da beide Bestimmungsmethoden hinsichtlich der Kinetik keine Unterschiede zeigen, bringen nur venöse Entnahmen an der liegenden Kanüle eine wesentliche methodische Vereinfachung wie dies u.a. von BETHGE (1967) und TRAGL (1968) und Mitarbeitern gehandhabt wurde.

### 3. Insulinzufuhr

Für die Durchführung des Insulintoleranz-Testes (ITT) wurde Alt-Insulin intravenös in Form einer Bolus-Injektion in einer Dosis von 0,1 E/kg verabfolgt. In den beschriebenen Versuchen wurde 10-fach rekristallisiertes, glucagonfreies Altinsulin der Firma NOVO (Act-rapid) verwandt.

### 4. Enzymatische Bestimmung der Blutglukose mit Glukoseoxydase/ Peroxydase und O-Dianisidin

Die hier angewandte enzymatische Methode zur Bestimmung der Blutglukose eingeführt von HUGGET und NIXON (1957) wurde mit dem Farbtest TC-M der Firma Boehringer u. Söhne (Mannheim) durchgeführt, welche sich an die Modifikation von A. KESTON (1965) anlehnt. Es handelt sich dabei um die unten erwähnte enzymatisch-chemische Reaktion I sowie der Nebenreaktion II.



Das oxydierte Chromogen O-Dianisidin, welches äquivalent zum Wasserstoffperoxyd und damit auch zur Glukose entsteht, dient hier als Meßgröße und kann photometrisch bestimmt werden (436  $\mu\text{m}$ ). Die in der Testvorschrift bzw. bei H. SCHMIDT (1963) angegebenen Abwandlungen bei Reihenuntersuchungen sind genauestens eingehalten worden. Dies betrifft im einzelnen den Pipettievorgang um gleiche Zeitabstände zu erreichen sowie die Vermeidung von Sonnenlicht während der Inkubation. Da bei der vorliegenden Methode nach Inkubation von 35 Minuten die Farbintensität zunächst langsam zunimmt und dann allmählich wieder abnimmt, machen sich Zeitfehler besonders bemerkbar. Die angegebene Modifikation von KINGSLEY und GETCHELL (1960) bzw. RICHTERICH und COLOMBO (1962), wobei durch Zusatz von Schwefelsäure die Farbentwicklung gestoppt und die Farbe stabilisiert wird, vereinfacht nicht nur das Verfahren, sondern zeigt auch eine höhere Empfindlichkeit, welche von letzteren Autoren mit einem Variationskoeffizienten von 1,2 % bestätigt wird. Die ermittelte Eichkurve (Abb. 1) geht durch den Nullpunkt und zeigt bis 200 mg % eine absolute Linearität, die bei 350 mg % bis zu 4 % und bei 500 mg % bis zu 11 % von der Linearität nach unten abweicht. Bei Blutzuckerbestimmungen über 200 mg % wurde der Versuch mit der halben Menge angesetzt, um innerhalb der Linearität zu bleiben. Die Normalwerte im Vollblut bei dieser Methoden liegen bei

50 bis 95 mg %, welches mit der oben erwähnten Literatur übereinstimmt. Im Übrigen handelt es sich bei den Versuchswerten um Doppelbestimmungen.

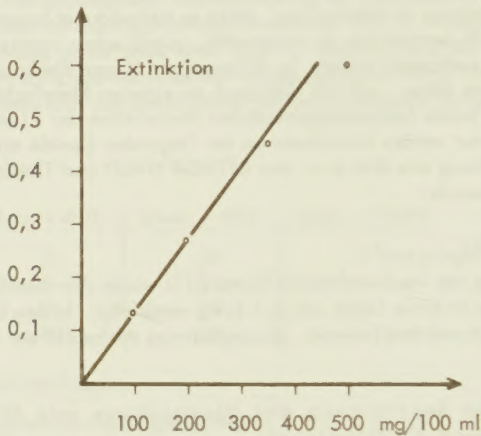


Abb. 1 Glukose-Eichkurve GOD/POD, Ordinate: Extinktion (436  $\mu$ m), Abszisse: Glukosekonzentration (mg/100 ml). o Mehrfachbestimmungen

## 5. Titrimetrische Bestimmung der freien Fettsäuren (FFS)

Zur Bestimmung der freien Fettsäuren (FFS) im Blutserum wurde die titrimetrische Mikro-Methode von DOLE (1956) angewandt. Dabei werden die FFS durch das Extraktionsmittel (0,1 Vol. In  $H_2SO_4$ ; 1 Vol. Heptan; 4 Vol. Isopropanol) aus dem Plasma herausgelöst und durch anschließende Trennung in zwei Phasen mit  $H_2O$  und Heptan in die obere Heptanphase überführt. Nach dem Abpipettieren der oberen Phase kann diese dann gegen 0,02n Natronlauge und mit Nilblausulfat als Indikator mit einer Mikroburette titriert werden.

Da durch vermehrtes Auftreten von Milchsäure (z.B. bei heftiger Muskelattività) bzw. von  $\beta$ -Hydroxybuttersäure und Acetessigsäure bei dekompensierten Diabetiker höhere Titrationswerte vorgetäuscht werden, empfehlen die Autoren DOLE und MEINERTZ (1960) eine Zweitextraktion anzuschließen. Diese Interferenzen, die normalerweise nicht ins Gewicht fallen, lassen sich einfacher durch zusätzliches Waschen der Heptanphase mit 0,05 %iger  $H_2SO_4$  eliminieren, wie wir es grundsätzlich gehandhabt haben (Modifikation von TROUT et al., 1960). Im Übrigen handelt es sich immer um Doppelbestimmungen.

Mit dem gewählten Verfahren liegen in Übereinstimmung mit oben erwähnten Autoren die Normalwerte der Nüchtern-FFS-Spiegel bei  $572 \pm 165 \mu$ Val/l.

## ERGEBNISSE

1. Die Absolutwerte der Blutglukosebestimmungen (mg/100 ml) bzw. die der FFS ( $\mu$ Val/l) beim einzelnen Patienten unter den beschriebenen Versuchsbedingungen sind in den nachfolgenden Tabellen 2 bis 9 zusammengestellt.

| Gruppen                 | VP | 0 min | 10 min | 20 min      | 30 min      | 40 min | 50 min | 60 min | 90 min  |
|-------------------------|----|-------|--------|-------------|-------------|--------|--------|--------|---------|
| 1. jugendl.<br>Normgew. | 29 | 73,2  | 58,5   | 37,0        | 30,4        | 40,7   | 48,0   | 53,3   | 69,3    |
|                         | 51 | 72,0  | 52,3   | 27,0        | <u>28,9</u> | 38,5   | 39,6   | 43,2   | 46,8 +  |
|                         | 52 | 68,0  | 50,4   | <u>26,9</u> | 28,5        | 34,4   | 40,0   | 46,8   | 57,8    |
|                         | 53 | 82,7  | 56,3   | 27,3        | 31,6        | 38,9   | 45,0   | 48,8   | 57,5    |
|                         | 64 | 75,5  | 64,5   | <u>32,3</u> | 23,9        | 36,8   | 46,4   | 48,3   | 58,0 +  |
| 2. jugendl.<br>Übergew. | 26 | 79,0  | 58,9   | 36,4        | 29,9        | 48,6   | 59,7   | 58,9   | 83,4    |
|                         | 54 | 91,0  | 60,5   | 35,9        | 28,2        | 34,1   | 46,0   | 53,3   | 65,2    |
|                         | 63 | 73,8  | 65,0   | 39,5        | <u>34,7</u> | 57,2   | 64,2   | 68,7   | 73,8    |
|                         | 65 | 87,5  | 62,6   | 32,8        | <u>29,1</u> | 54,3   | 57,0   | 52,5   | 58,7 +  |
|                         | 67 | 72,5  | 45,3   | <u>19,2</u> | 31,5        | 39,9   | 43,2   | 45,7   | 50,8 ++ |
| 3. Erwachs.<br>Normgew. | 19 | 77,1  | 55,1   | 26,9        | 29,0        | 33,6   | 39,5   | 40,0   | 57,4 +  |
|                         | 25 | 82,0  | 57,0   | <u>29,1</u> | 25,0        | 37,3   | 43,0   | 43,5   | 47,2 +  |
|                         | 59 | 94,0  | 66,3   | 39,5        | 21,2        | 44,2   | 48,7   | 50,8   | 62,1 +  |
|                         | 61 | 77,0  | 57,0   | 38,5        | <u>28,1</u> | 44,3   | 55,8   | 61,2   | 65,5 +  |
|                         | 68 | 97,3  | 78,7   | 51,6        | <u>29,2</u> | 39,9   | 56,0   | 57,7   | 64,0 +  |
| 4. Erwachs.<br>Übergew. | 47 | 76,4  | 59,3   | 38,2        | 32,1        | 54,7   | 68,8   | 70,0   | 80,7    |
|                         | 58 | 60,7  | 41,2   | <u>32,5</u> | 41,8        | 53,7   | 59,5   | 66,8   | 63,8    |
|                         | 60 | 96,5  | 68,5   | <u>57,3</u> | 43,3        | 37,7   | 61,5   | 63,0   | 68,5    |
|                         | 62 | 84,5  | 73,2   | 55,0        | 25,3        | 35,5   | 48,0   | 58,3   | 65,5    |
|                         | 66 | 84,0  | 59,7   | <u>27,3</u> | 31,1        | 40,7   | 65,0   | 60,5   | ----    |

Tab. 2

Absolutwerte der Blutglukosespiegel (mg/100 ml) nach Insulinbelastung von normalen, nicht diabetischen Versuchspersonen (VP). Gruppeneinteilung s. Tab. 1  
+ Versuchspersonen mit hypoglykämischen Erscheinungen,  
- absolute Tiefstwerte.

| Gruppen                 | VP | 0 min | 10 min | 20 min | 30 min | 40 min | 50 min | 60 min | 90 min |
|-------------------------|----|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 5. jugendl.<br>Normgew. | 34 | 98,0  | 75,0   | 46,6   | 26,5   | 28,4   | 34,1   | 44,3   | 48,0   |
|                         | 41 | 322,0 | 261,0  | 194,5  | 206,0  | 178,0  | 155,5  | 110,0  | 94,2   |
|                         | 57 | 106,0 | 68,7   | 43,5   | 28,6   | 28,9   | 33,6   | 39,2   | 50,5   |
|                         | 72 | 95,0  | 79,3   | 49,0   | 41,3   | 27,6   | 31,0   | 37,9   | 51,7   |
|                         | 31 | 187,5 | 156,5  | 138,2  | 116,2  | 95,4   | 93,5   | 90,7   | 93,7   |
| 6. Erwachs.<br>Normgew. | 43 | 224,0 | 224,0  | 208,4  | 200,0  | 185,0  | 174,8  | 158,2  | 155,3  |
|                         | 55 | 232,0 | 194,0  | 143,8  | 85,8   | 55,6   | 45,2   | 36,2   | 36,9   |
|                         | 56 | 278,0 | 183,0  | 166,8  | 158,5  | 146,0  | 140,5  | 123,4  | 123,6  |
|                         | 69 | 124,4 | 84,6   | 57,4   | 28,2   | 43,8   | 38,8   | 47,8   | 56,4   |
|                         | 70 | 246,0 | 244,0  | 158,5  | 148,0  | 129,0  | 84,5   | 105,0  | 105,0  |
| 7. Erwachs.<br>Übergew. | 2  | 116,0 | 108,2  | 103,0  | 99,3   | 85,9   | 69,7   | 62,2   | 60,9   |
|                         | 4  | 201,0 | 170,0  | 138,5  | 126,5  | 110,5  | 106,5  | 100,0  | 106,0  |
|                         | 6  | 133,0 | 121,5  | 112,0  | 104,4  | 95,2   | 86,5   | 77,8   | 80,8   |
|                         | 17 | 149,0 | 133,7  | 115,5  | 99,0   | 92,0   | 87,7   | 88,0   | 91,5   |
|                         | 71 | 80,7  | 76,2   | 57,4   | 41,9   | 31,0   | 29,0   | 32,3   | 32,3   |

Tab. 3

Absolutwerte der Blutglukosespiegel (mg/100 ml) nach Insulinbelastung. Patienten mit Diabetes mellitus und einem Insulinbedarf unter 40 IE/die.  
- absolute Tiefswerte der Blutglukosespiegel

| Gruppen                  | VP | 0 min | 10 min | 20 min | 30 min | 40 min | 50 min | 60 min | 90 min |
|--------------------------|----|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 8. jugendl.<br>Normgew.  | 39 | 82,0  | 80,0   | 84,5   | 69,7   | 67,7   | 69,7   | 62,5   | 65,8   |
|                          | 36 | 160,0 | 138,5  | 109,8  | 84,9   | 66,4   | 70,7   | 66,4   | 71,8   |
|                          | 37 | 241,0 | 210,5  | 165,0  | 137,6  | 98,8   | 107,3  | 100,8  | 93,3   |
|                          | 40 | 244,0 | 233,0  | 172,0  | 129,3  | 97,7   | 68,3   | 71,5   | 102,5  |
|                          | 46 | 264,0 | 243,8  | 220,0  | 187,5  | 153,2  | 169,0  | 171,0  | 174,5  |
| 9. jugendl.<br>Übergew.  | 18 | 225,0 | 202,4  | 135,0  | 103,8  | 87,1   | 74,3   | 69,4   | 64,3   |
|                          | 20 | 94,5  | 70,4   | 58,2   | 48,2   | 37,3   | 33,7   | 36,3   | 40,0   |
|                          | 22 | 200,0 | 175,0  | 131,2  | 96,0   | 75,6   | 65,0   | 58,0   | 56,0   |
|                          | 23 | 200,0 | 149,0  | 66,0   | 68,0   | 92,0   | 94,0   | 99,0   | 122,0  |
|                          | 24 | 200,0 | 169,5  | 151,5  | 126,0  | 99,0   | 106,5  | 103,0  | 110,0  |
| 10. Erwachs.<br>Normgew. | 7  | 274,0 | 250,6  | 224,3  | 207,0  | 198,0  | 187,0  | 180,8  | 176,7  |
|                          | 8  | 72,6  | 57,4   | 46,8   | 38,0   | 34,8   | 31,8   | 28,5   | 33,7   |
|                          | 30 | 296,0 | 254,0  | 222,0  | 191,5  | 195,5  | 191,0  | 196,0  | 161,9  |
|                          | 33 | 96,8  | 67,4   | 43,2   | 27,2   | 34,2   | 38,4   | 44,6   | 54,2   |
|                          | 35 | 131,0 | 101,0  | 70,7   | 42,8   | 54,3   | 75,4   | 81,3   | 84,0   |
| 11. Erwachs.<br>Übergew. | 9  | 216,0 | 202,5  | 188,0  | 164,4  | 142,5  | 128,8  | 116,4  | 124,0  |
|                          | 11 | 277,0 | 274,0  | 286,0  | 257,0  | 249,0  | 238,0  | 227,0  | 177,4  |
|                          | 12 | 111,0 | 110,5  | 102,8  | 94,2   | 90,0   | 88,0   | 90,0   | 92,3   |
|                          | 14 | 153,0 | 147,3  | 133,0  | 125,0  | 119,0  | 117,0  | 121,0  | 118,5  |
|                          | 32 | 130,0 | 120,5  | 116,8  | 85,8   | 89,6   | 87,5   | 81,7   | 68,3   |

Tab. 4

Absolutwerte der Blutglukosespiegel (mg/100 ml) nach Insulinbelastung. Patienten mit Diabetes mellitus und einem Insulinbedarf zwischen 40 und 100 IE/die.

- absolute Tiefstwerte

| Gruppe 12 | V/P | 0 min | 10 min | 20 min | 30 min | 40 min | 50 min | 60 min | 90 min |
|-----------|-----|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|           | 3   | 223,0 | 208,8  | 191,8  | 179,5  | 174,3  | 172,0  | 174,5  | 185,5  |
|           | 73  | 274,0 | 250,6  | 224,3  | 207,0  | 198,0  | 187,0  | 180,8  | 176,7  |
|           | 21  | 196,5 | 191,2  | 176,4  | 164,5  | 157,0  | 165,0  | 166,0  | 172,0  |
|           | 38  | 200,0 | 191,6  | 178,0  | 186,0  | 183,5  | 176,0  | 170,6  | 160,0  |
|           | 45  | 140,0 | 142,0  | 147,5  | 132,5  | 124,4  | 120,5  | 116,4  | 107,8  |

Tab. 5

Absolutwerte der Blutglukosespiegel (mg/100 ml) nach Insulinbelastung. Patienten mit Diabetes mellitus norm- und übergewichtig und einem Insulinbedarf von mehr als 100IE/die.  
 - absolute Tiefstwerte des Blutglukosespiegels.

| Gruppen                 |    | 0 min | 10 min | 20 min     | 30 min     | 40 min     | 50 min     | 60 min | 90 min |
|-------------------------|----|-------|--------|------------|------------|------------|------------|--------|--------|
| 1. jugendl.<br>Normgew. | 29 | 750   | 732    | 444        | 360        | 408        | 420        | 444    | 636    |
|                         | 51 | 816   | 624    | 348        | <u>264</u> | 324        | 444        | 552    | 624 +  |
|                         | 52 | 888   | 876    | 396        | <u>276</u> | 312        | 372        | 444    | 576    |
|                         | 53 | 540   | 432    | 252        | <u>192</u> | 228        | 300        | 372    | 432    |
|                         | 64 | 504   | 420    | 228        | <u>204</u> | 300        | 360        | 384    | 444 +  |
| 2. jugendl.<br>Übergew. | 26 | 498   | 378    | 252        | 210        | 390        | 474        | 492    | 582    |
|                         | 54 | 432   | 432    | 252        | <u>216</u> | 192        | 216        | 240    | 312    |
|                         | 63 | 492   | 432    | 288        | 336        | <u>384</u> | 432        | 492    | 540    |
|                         | 65 | 408   | 288    | <u>168</u> | 216        | 408        | 408        | 384    | 348 +  |
|                         | 67 | 564   | 468    | <u>240</u> | 276        | 300        | 264        | 264    | 396 ++ |
| 3. Erwachs.<br>Normgew. | 19 | 384   | 282    | 216        | 312        | 354        | 360        | 378    | 414 +  |
|                         | 25 | 498   | 390    | <u>354</u> | 216        | 348        | 444        | 516    | 660 +  |
|                         | 59 | 336   | 156    | 96         | <u>132</u> | 168        | 192        | 216    | 276 +  |
|                         | 61 | 600   | 384    | <u>144</u> | 192        | 228        | 268        | 480    | 540 +  |
|                         | 68 | 516   | 372    | <u>180</u> | 120        | 180        | 240        | 240    | 204 +  |
| 4. Erwachs.<br>Übergew. | 47 | 624   | 612    | 408        | 228        | 264        | 264        | 276    | 264    |
|                         | 58 | 780   | 636    | 504        | <u>408</u> | 360        | 300        | 324    | 420    |
|                         | 60 | 720   | 780    | 516        | 408        | 360        | <u>480</u> | 528    | 600    |
|                         | 62 | 324   | 420    | 726        | 204        | <u>180</u> | 300        | 336    | 360    |
|                         | 66 | 768   | 576    | 264        | 336        | <u>396</u> | 540        | 372    | 396    |

Tab. 6

Absolutwerte der freien Fettsäuren (FFS)  $\mu\text{Val/l}$ , Insulinbelastung von normalen, nicht diabetischen Versuchspersonen (VP).

+ Versuchspersonen mit hypoglykämischen Erscheinungen,

- absolute Tiefstwerte.

| Gruppen                 | VP | 0 min | 10 min | 20 min | 30 min | 40 min | 50 min | 60 min | 90 min |
|-------------------------|----|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 5. jugendl.<br>Normgew. | 34 | 576   | 462    | 312    | 264    | 444    | 780    | 732    | 720    |
|                         | 41 | 1020  | 630    | 342    | 219    | 180    | 180    | 163    | 250    |
|                         | 57 | 972   | 672    | 528    | 384    | 588    | 708    | 732    | 684    |
|                         | 72 | 300   | 180    | 120    | 144    | 156    | 180    | 328    | 420    |
|                         | 31 | 456   | 342    | 204    | 156    | 156    | 171    | 195    | 285    |
| 6. Erwachs.<br>Normgew. | 43 | 852   | 612    | 480    | 336    | 288    | 300    | 456    | 1248   |
|                         | 55 | 828   | 384    | 252    | 216    | 216    | 288    | 624    | 1325   |
|                         | 56 | 540   | 300    | 202    | 168    | 180    | 192    | 240    | 456    |
|                         | 69 | 660   | 600    | 84     | 60     | 504    | 600    | 675    | 760    |
|                         | 70 | 1560  | 720    | 480    | 240    | 180    | 144    | 144    | 180    |
| 7. Erwachs.<br>Übergew. | 2  | 888   | 769    | 564    | 396    | 342    | 318    | 294    | 348    |
|                         | 4  | 1110  | 820    | 564    | 378    | 364    | 355    | 460    | 990    |
|                         | 6  | 914   | 973    | 655    | 553    | 463    | 451    | 493    | 625    |
|                         | 17 | 1358  | 1260   | 1189   | 1055   | 888    | 1054   | 1165   | 1657   |
|                         | 71 | 864   | 888    | 540    | 288    | 252    | 204    | 204    | 384    |

Tab. 7

Absolutwerte der freien Fettsäuren (FFS) ( $\mu\text{Val/l}$ ) nach Insulinbelastung von Diabetikern unter einem Insulinbedarf von 40IE/die.  
- absolute Tiefstwerte.

| Gruppen                  | VP | 0 min | 10 min | 20 min | 30 min | 40 min | 50 min | 60 min | 90 min |
|--------------------------|----|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 8. jugendl.<br>Normgew.  | 39 | 816   | 643    | 414    | 342    | 396    | 480    | 588    | 792    |
|                          | 36 | 768   | 312    | 288    | 216    | 216    | 216    | 300    | 552    |
|                          | 37 | 990   | 552    | 264    | 204    | 228    | 252    | 348    | 792    |
|                          | 40 | 408   | 252    | 168    | 150    | 204    | 192    | 192    | 288    |
|                          | 46 | 648   | 506    | 357    | 262    | 264    | 276    | 336    | 684    |
| 9. jugendl.<br>Übergew.  | 18 | 468   | 444    | 360    | 282    | 294    | 330    | 396    | 457    |
|                          | 20 | 882   | 732    | 552    | 420    | 378    | 516    | 552    | 636    |
|                          | 22 | 720   | 564    | 432    | 276    | 210    | 234    | 294    | 324    |
|                          | 23 | 829   | 736    | 468    | 336    | 294    | 354    | 372    | 552    |
|                          | 24 | 612   | 624    | 510    | 366    | 306    | 330    | 378    | 684    |
| 10. Erwachs.<br>Normgew. | 7  | 642   | 450    | 246    | 348    | 354    | 372    | 396    | 420    |
|                          | 8  | 1170  | 937    | 546    | 426    | 498    | 672    | 864    | 1140   |
|                          | 30 | 576   | 480    | 312    | 216    | 192    | 216    | 216    | 276    |
|                          | 44 | 1020  | 768    | 504    | 408    | 372    | 324    | 300    | 408    |
|                          | 35 | 660   | 456    | 228    | 192    | 240    | 288    | 432    | 463    |
| 11. Erwachs.<br>Übergew. | 9  | 666   | 420    | 384    | 390    | 402    | 540    | 750    | 822    |
|                          | 11 | 1050  | 985    | 817    | 588    | 505    | 475    | 522    | 637    |
|                          | 12 | 1057  | 889    | 655    | 510    | 457    | 462    | 528    | 756    |
|                          | 14 | 1020  | 955    | 696    | 648    | 564    | 552    | 540    | 552    |
|                          | 32 | 1152  | 1104   | 864    | 648    | 540    | 432    | 396    | 468    |

Tab. 8

Absolutwerte der freien Fettsäuren ( $\mu\text{Val/l}$ ) nach Insulinbelastung von Diabetikern zwischen einem Insulinbedarf von 40 bis 100 IE/die.  
- absolute Tiefstwerte.

| Gruppe 12 | V/P | 0 min | 10 min | 20 min     | 30 min     | 40 min | 50 min     | 60 min | 90 min     |
|-----------|-----|-------|--------|------------|------------|--------|------------|--------|------------|
|           | 3   | 955   | 936    | - 840      | 720        | 588    | 474        | 450    | 360        |
|           | 73  | 642   | 450    | 246        | 348        | 354    | 372        | 396    | <u>420</u> |
|           | 21  | 1063  | 978    | <u>834</u> | 762        | 768    | 792        | 780    | 802        |
|           | 38  | 502   | 384    | 288        | <u>366</u> | 348    | 318        | 324    | 384        |
|           | 45  | 456   | 408    | <u>324</u> | 276        | 240    | <u>216</u> | 240    | 264        |

Tab. 9

Absolutwerte der freien Fettsäuren ( $\mu\text{Val/l}$ ) nach Insulinbelastung von Diabetikern mit einem Insulinbedarf von über 100 IE/die.  
 - absolute Tiefstwerte.

## STATISTIK

### 1. Varianzanalyse

Es wurde sowohl für die Glukose als auch für die FFS eine partiell hierarchische Varianzanalyse durchgeführt, wobei die Versuchsgruppen hierarchisch über den Personen und die Phasen unter ihnen stehen. Dabei kam es vor allem auf den Vergleich zwischen den verschiedenen Kombinationen von Behandlungsgruppen an, der mit Hilfe der SCHEFFÉ-Technik (WEBER, 1967) durchgeführt wurde.

Wie an Hand der Tabellen 2 bis 9 mit den Versuchsergebnissen zu ersehen ist, lassen sich die Absolutwerte wegen des unterschiedlichen Zahlenmaterials bzw. wegen einer beträchtlichen Streuung schlecht vergleichen. Es wurden daher - wie auch in der entsprechenden Literatur üblich - sämtliche Absolutwerte in Relativwerte umgerechnet (Nüchternabsolutwert = 100 %). Dies ergab bei der statistischen Erfassung eine bessere Vergleichsmöglichkeit und erlaubte auch das gesamte zeichnerische Material zu beurteilen.

Nachfolgende Tabellen erläutern zum besseren Verständnis die Versuchsanordnung mit den einzelnen Versuchsgruppen in Abhängigkeit vom Alter, Gewicht bzw. vom Insulinbedarf. Nach definierter Insulinbelastung wurden die 20, 40 und 60 Minutenwerte der Serumspiegel für Glukose bzw. der FFS zur Beurteilung der Kinetik herangezogen. Der 20 min. Wert als unmittelbare Reaktion, auf die Insulinverabreichung und der 40 und 60 Minutenwert zur weiteren Verlaufskontrolle, insbesondere der Gegenregulation bzw. des Wiederanstieges.

| Versuchsgruppen                           | Phase I<br>20 min | Phase II<br>40 min | Phase III<br>60 min                          |
|-------------------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------------------------------|
| 1 jn<br>2 ju<br>3 en<br>4 eü              |                   |                    | Normalpersonen                               |
| 5 jn<br>6 en<br>7 eü                      |                   |                    | Diabetiker mit weniger<br>als 40 IE Ins./die |
| 8 jn<br>9 ju<br>10 en<br>11 eü            |                   |                    | Diabetiker mit mehr als<br>40 IE Ins./die    |
| 12 Diabetiker mit über 100 IE Insulin/die |                   |                    |                                              |

Tab. 10

Darstellung der einzelnen Versuchsgruppen (siehe auch Tab. 1)

### 2. T-Teste für unverbundene Stichproben

- der Nüchternabsolutwert für Glukose (mg/100 ml) bzw. FFS ( $\mu$ Val/l) zwischen Normalpersonen und Diabetikern.

- b. für den maximalen prozentualen Abfall (Nüchternwert = 100 %) der Glukose bzw. der FFS zwischen Normalpersonen und Diabetikern unabhängig von der Zeit.
- c. desgleichen für die Absolutwerte
- d. für die Konzentrationsdifferenz zwischen Ausgangswert ( $a$ ) und dem tiefsten Absolutwert bei unterschiedlichen Zeitpunkten ( $c$ ) für Glukose und FFS.

### 3. Auswertung des Datenbeschreibungsteils für Glukose (Tab. 11)

An Hand des Datenbeschreibungsteils lassen sich für die Kinetik des Blutglukosespiegels nach definierter Insulinbelastung folgende Aussagen machen:

- a) bei stoffwechselgesunden Probanden ergeben die Phasenmittel I, II und III unabhängig vom Lebensalter und Körpergewicht einen linearen Trend ( $p$  zwischen 1 und 0,1 %) mit zunehmenden Werten. Dies entspricht dem Befund, daß die Blutglukosespiegel, ausgehend von einem Tiefstwert 20 Minuten nach Insulingabe, wieder dem Ausgangswert zustreben (siehe auch Abb. 2).
- b) innerhalb der Gruppen diabetischer Patienten findet sich nur in Gruppe 5 ein geringer, zeitlich erheblich verzögerter Wiederanstieg des Blutglukosespiegels. Die Phasenmittel der übrigen Gruppen 6 - 12 zeigen einen linearen Trend mit abfallenden Werten ( $p$  zwischen 5 und 1 %). Dies entspricht einem fehlenden Wiederanstieg des Blutglukosespiegels nach initialem Abfall. Sämtliche quadratischen Trendanalysen mit Ausnahme der Gruppe 8 weisen keine Signifikanz auf.
- c) die Phasenmittel des 20-Minuten-Wertes (II) zeigen von Gruppe 1 in Richtung auf Gruppe 12 eine steigende Tendenz (Tab. 11). Dies bedeutet zunächst, daß der Grad des insulininduzierten, in Relativprozenten gemessenen Glukoseabfalls, mit höherem Insulinbedarf und mit der Kombination von höherem Insulinbedarf und höherem Körpergewicht geringer wird. Demzufolge liegen auch die Gruppenmittel dieser diabetischen Gruppen wesentlich höher, insbesondere im Vergleich zu stoffwechselgesunden, was sich im F-Test, bezogen auf die gesamten Gruppenmittel, mit einem  $p < 1\%$  nachweisen läßt. Der flachere Verlauf der Kurven bei diabetischen Patienten in Relativprozent dargestellt (Abb. 2) bedeutet allerdings nicht, daß der absolute Abfall des Glukosespiegels nach Insulin in diesen Gruppen geringer ist. Wie Tab. 12 zeigt, ist die Differenz der Gruppenmittelwerte des Blutglukosespiegels vor und 20 Minuten nach Insulininjektionen mit Ausnahme der Gruppe "insulinresistenter" Diabetiker gleich groß oder eher höher. Die Aufschlüsselung nach Ausgangsblutzuckerwerten (Absolutwerte  $\text{mg}/100 \text{ ml}$ ) innerhalb der diabetischen Gruppe zeigt sogar, daß Insulin bei höheren Blutzuckerwerten zu einer stärkeren Senkung führt (ebenfalls Tab. 12).

### 4. Beurteilung der Varianzanalyse für Glukose

Der zweite Teil der Analyse untersucht mit Hilfe der SCHEFFÉ-Technik (WEBER, 1967) die Gruppen und Phasenmittel beliebiger Gruppenzusammenstellungen wie dies in den nachfolgenden Tabellen zusammengestellt ist. Zuerst liegt ein Vergleich der Blutzuckerreaktion von Stoffwechselgesunden und Diabetikern vor (Tab. 13). Tabelle 14 zeigt die Gegenüberstellungen innerhalb der diabetischen Gruppen.

#### Vergleich der Blutzuckerreaktionen Stoffwechselgesunder und der Diabetiker (siehe Tab. 13)

- a) Bei dem Vergleich der Gruppen Stoffwechselgesunder mit norm- und übergewichtigen

Diabetikern, deren Insulinbedarf weniger als 40IE/die beträgt, finden sich keine Unterschiede im F-Wert.

b) Dagegen wird bei differenzierter Aufgliederung der Gruppen der Stoffwechselgesunden und der Diabetiker vor allem im Bereich des Phasenmittels I das Signifikanzniveau überschritten. Da die Phasenmittel einen linearen Trend mit zunehmenden Werten bei den Normalpersonen und abnehmende Werte bei den Diabetikern aufweisen, unterbleibt wegen des damit zu geringen Ausgangswertes die Interpretation der Phasen II und III. In diesem Bereich konnten ohnehin keine wesentlichen Unterschiede aufgezeigt werden. Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich im Hinblick auf das Verhalten des Blutglukosespiegels zwischen Stoffwechselgesunden und Diabetikern nach Insulinbelastung deutliche Unterschiede vor allem im Bereich des Phasenmittels I (20 min. Wert) ergeben und im weiteren Verlauf des Blutzuckerspiegels. Bei Stoffwechselgesunden findet sich ein charakteristischer Wiederanstieg des Spiegels 20-30 Min. nach Insulininjektion, bei Diabetikern bleibt der Kurvenverlauf weiterhin flach.

Die graphische Darstellung der Versuchsergebnisse (Abb. 2) unterstreicht die Ergebnisse der statistischen Berechnungen sowohl für Stoffwechselgesunde als auch für Diabetiker. Innerhalb der stoffwechselgesunden Gruppe waren keine Unterschiede hinsichtlich des Alters oder des Gewichtes erkennbar.

#### Vergleiche der Blutzuckerreaktion innerhalb der diabetischen Gruppen (siehe Tab. 14)

Bezogen auf den F-Wert finden sich hinsichtlich der Phasen- und Gruppenmittel der Blutzuckerspiegel keine Unterschiede:

- a. bei Vergleich der Altersstufen, unabhängig vom Insulinbedarf.
- b. bei Vergleich der Gewichtsklassen (Norm- und Übergewicht), unabhängig vom Insulinbedarf. Der T-Test zeigt allerdings bei den Vergleichen a) und b) noch Unterschiede an ( $p = 0,05$ ).
- c. bei Vergleich der Gruppen mit einem Insulinbedarf bei 40IE pro die und 40-100IE pro die.
- d. bei Vergleich der Patientengruppe mit einem Insulinbedarf von mehr als 100IE, die mit der Gruppe Adipöser und einem Insulinbedarf von 40-100IE/die.

Unterschiede mit einem deutlichen Signifikanzniveau hinsichtlich des Gruppenmittels finden sich:

- e. bei Vergleich sogenannter insulinresistenter Diabetiker mit Patienten mit einem Insulinbedarf von weniger als 100IE/die.

Vergleicht man die Kurvenverläufe der sogenannten insulinresistenten Diabetiker mit den Normalpersonen bzw. den übrigen Diabetikern, so zeigen diese einen extrem flachen Kurvenverlauf ebenfalls ohne gegenregulativen Wiederanstieg.

| Gruppen | Phasenmittel |       | Gesamt-<br>mittel | Unterschiede zwischen den<br>Phasen |       | lin. Trend | quad. T |
|---------|--------------|-------|-------------------|-------------------------------------|-------|------------|---------|
|         | I            | II    |                   | lin.                                | quad. |            |         |
| 1       | 406.4        | 510.4 | 521.1             | +++                                 | +     | +++        | Ø       |
| 2       | 406.0        | 587.0 | 563.6             | +++                                 | +     | +++        | Ø       |
| 3       | 431.0        | 469.4 | 498.6             | ++                                  | +     | ++         | Ø       |
| 4       | 520.0        | 579.4 | 637.8             | +                                   | +     | +          | Ø       |
| 5       | 563.2        | 390.2 | 455.7             | +                                   | +     | +          | Ø       |
| 6       | 651.2        | 493.8 | 522.8             | ++                                  | ++    | ++         | Ø       |
| 7       | 781.6        | 600.8 | 634.4             | +++                                 | +++   | +++        | Ø       |
| 8       | 787.4        | 526.2 | 606.9             | +++                                 | +++   | +++        | ++      |
| 9       | 601.6        | 421.9 | 474.4             | +                                   | +     | +          | Ø       |
| 10      | 640.0        | 526.0 | 572.7             | Ø                                   | Ø     | Ø          | Ø       |
| 11      | 906.0        | 767.0 | 796.7             | ++                                  | +++   | +++        | Ø       |
| 12      | 903.0        | 821.6 | 839.9             | +                                   | ++    | ++         | Ø       |

Test auf Unterschiede zwischen den Phasenmitteln (gesamt)  $p \leq 0,01$

Test auf Unterschiede zwischen den Gruppenmitteln  $p \leq 0,001$

Tab. 11

Datenbeschreibungsteil für Glukose. Signifikanzniveau  $p = 0,05$  +  
 $p = 0,01$  ++  
 $p = 0,001$  +++  
 kein Signifikanzniveau Ø

| Gruppenzusammen-<br>stellung                                         | Gruppen-<br>Nr. | Anzahl<br>(N) | Blutglukose (mg/100 ml)<br>vor und nach Insulin |              | Blutglukose<br>(mg/100 ml) pro 20 min |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|-------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------|
|                                                                      |                 |               | 0 min                                           | 20 min       |                                       |
| Stoffwechselgesunde                                                  | 1 - 4           | 20            | 80 $\pm$ 10                                     | 35 $\pm$ 10  | 45                                    |
| Diabetiker, Insulin-<br>bedarf $\leq 40$ IE/die                      | 5 - 7           | 15            | 173 $\pm$ 74                                    | 115 $\pm$ 54 | 58                                    |
| Diabetiker, Insulin-<br>bedarf $> 40$ IE/die                         | 8 - 11          | 20            | 183 $\pm$ 71                                    | 135 $\pm$ 65 | 48                                    |
| Diabetiker, Insulin-<br>bedarf $> 100$ IE/die                        | 12              | 5             | 207 $\pm$ 48                                    | 183 $\pm$ 28 | 24                                    |
| Alle Diabetiker<br>außer Gruppe 12                                   | 5 - 11          | 35            | 179 $\pm$ 72                                    | 127 $\pm$ 61 | 52                                    |
| Diabetiker, Blutglu-<br>kose vor Insulingabe<br>$\leq 100$ mg/100 ml | 7               | 7             | 89 $\pm$ 10                                     | 55 $\pm$ 14  | 34                                    |
| Diabetiker, Blutglu-<br>kose vor Insulingabe<br>$> 200$ mg/100 ml    | 17              | 17            | 245 $\pm$ 47                                    | 173 $\pm$ 47 | 72                                    |

Tab. 12

Blutglukosespiegel (Mittelwert  $\bar{x} \pm s$ ) vor und 20 Minuten nach Insulingabe sowie Differenz des Blutglukosespiegels zwischen Ausgangswert und 20 Minutenwert bei Stoffwechselgesunden und diabetischen Patienten unterschiedlicher Gruppenzuordnungen.

| Stoffwechselgesunde<br>Normalpersonen | Gruppe     | Diabetes                                                                   | Gruppe                   | Phasen- bzw.<br>Gruppenmittel |
|---------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Normgewicht                           | 1, 3       | Normgewicht, Insulin-<br>bedarf 40IE/die                                   | 5, 6                     | Ø                             |
| Übergewicht                           | 4          | Übergewicht, Insulin-<br>bedarf 40IE/die                                   | 7                        | Ø                             |
| Normgewicht                           | 1, 3       | Normgewicht, Insulin-<br>bedarf 40-100IE/die                               | 8, 10                    | I ++                          |
| Normgewicht                           | 1, 3       | Normgewicht, Insulin-<br>bedarf bis 100IE/die                              | 5, 6, 8, 10              | I +                           |
| Übergewicht                           | 2, 4       | Übergewicht, Insulin-<br>bedarf 40-100IE/die                               | 9, 11                    | I +                           |
| Norm- und Über-<br>gewicht            | 1, 2, 3, 4 | Insulinbedarf über<br>100IE/die                                            | 12                       | I +++                         |
| Norm- und Über-<br>gewicht            | 1, 2, 3, 4 | Jugendliche mit Norm-<br>und Übergewicht, Insu-<br>linbedarf bis 100IE/die | 5, 8, 9                  | I +, III +                    |
| Norm- und Über-<br>gewicht            | 1, 2, 3, 4 | Erwachsene mit Norm-<br>u. Übergewicht, Insu-<br>linbedarf bis 100IE/die   | 6, 7, 10, 11             | I +++                         |
| Norm- und Über-<br>gewicht            | 1, 2, 3, 4 | Diabetiker aller Grup-<br>pen außer 12                                     | 5, 6, 7, 8,<br>9, 10, 11 | I +, ++, III +                |

Tab. 13 Statistische Gegenüberstellungen (SCHEFFÉ-Technik) von stoffwechselgesunden Normalpersonen und Diabetikern in Bezug auf Gesamt- (G) und Phasenmittel (I, II, III) sowohl für Glukose als auch für FFS. Da sich bei der Berechnung der FFS kein Signifikanzniveau bei oben aufgeführten Vergleichen ergab, bezieht sich die letzte Spalte nur auf Glukose. Gruppeneinteilung s. Tab. 1 und 10.

Signifikanzniveau p = 0.05 + p = 0.01 ++ p = 0.001 +++

| Diabetes                                 | Gruppe      | Diabetes                                 | Gruppe       | Phasen- bzw. Gruppenmittel |
|------------------------------------------|-------------|------------------------------------------|--------------|----------------------------|
| Jugendliche, Insulinbedarf bis 100IE/die | 5, 8, 9     | Erwachsene, Insulinbedarf bis 100IE/die  | 6, 7, 10, 11 | Ø                          |
| Normgewicht, Insulinbedarf bis 100IE/die | 5, 6, 8, 10 | Übergewicht, Insulinbedarf bis 100IE/die | 7, 9, 11     | Ø                          |
| Insulinbedarf bis 40IE/die               | 5, 6, 7     | Insulinbedarf 40 bis 100IE/die           | 8, 9, 10, 11 | Ø                          |
| Insulinbedarf über 100IE/die             | 12          | Übergewicht, Insulinbedarf 40-100IE/die  | 11           | Ø                          |
| Insulinbedarf über 100IE/die             | 12          | Insulinbedarf 40-100IE/die               | 8, 9, 10     | II, III u. G +             |
| Insulinbedarf über 100IE/die             | 12          | Insulinbedarf bis 40IE/die               | 5, 6, 7      | II, III u. G +             |

Tab. 14 Statistische Gegenüberstellungen der einzelnen diabetischen Gruppen untereinander, ebenfalls nur die Glukose betreffend (s. vorangegangene Tabelle).

Signifikanzniveau p = 0,05 +  
p = 0,01 ++  
p = 0,001 +++

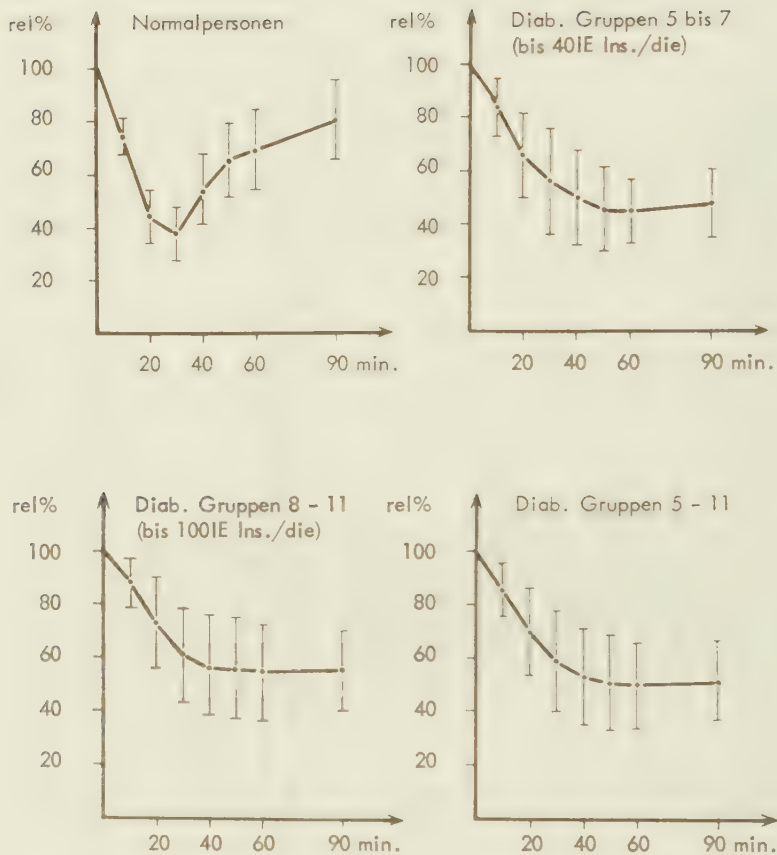


Abb. 2

Blutglukosespiegel (Mittelwert + Standardabweichung) von Gruppen stoffwechselgesunder und diabetischer Versuchspersonen vor und nach Insulinbelastung.

Zusammenstellung der Gruppen siehe Tabelle 1 und 10.

Blutzuckerausgangswert (mg/100 ml):

Gruppen 1 - 4  $80 \pm 10$

Gruppen 8 - 11  $183 \pm 71$

Gruppen 5 - 7  $173 \pm 74$

Gruppen 5 - 11  $179 \pm 72$

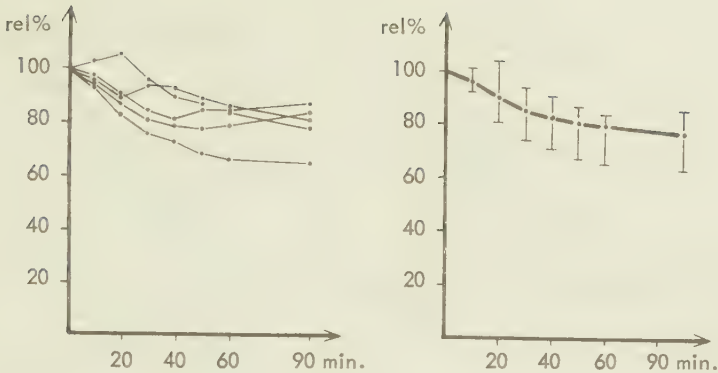


Abb. 3

Blutglukosespiegel re. Abb., (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) sogenannter 'insulin-resistenter Diabetiker'.

Darstellung in rel%. Blutzuckerausgangswert  $207 \pm 48$  mg/100 ml.

##### 5. Beurteilung des Datenbeschreibungsteils und der Varianzanalyse für freie Fettsäuren (FFS)

Die unter den beschriebenen Versuchsbedingungen zeitlich parallel zum Blutglukosespiegel gemessenen Spiegel der FFS sind in den Tabellen 6 bis 9 zusammengestellt. Bei den FFS liegt das gleiche statistische Programm wie bei der Beurteilung der Glukosewerte vor. Die Reaktion des Fettsäurespiegels nach Insulinbelastung ist im Vergleich zum Verhalten der Blutglukosespiegel wesentlich ausgeprägter. Die einzelnen Gruppen unterscheiden sich in Hinblick auf Alter, Gewicht oder Insulinbedarf kaum. Somit liegen nur wenige F-Werte vor, die größer sind als der zur Überschreitungswahrscheinlichkeit gehörende Schwellenwert von fünf bzw. einem Prozent.

Im Datenbeschreibungsteil (Tab. 15) ergeben die drei Phasenmittel zunehmende Werte nach dem ersten bzw. zweiten Phasenmittel, d.h. der Wiederanstieg der FFS ist immer vorhanden und beginnt spätestens nach dem 40 Minutenwert (II. Phase) bis auf die Ausnahme der Gruppe 12 (Diab.  $>100$  IE Ins./die). Hier zeigen die Phasenmittel abnehmende Werte ohne gegenregulativen Effekt. Die F-Teste der linearen bzw. quadratischen Trendanalysen sind somit wechselnd signifikant.

Wie zu erwarten war, ergaben die Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen nach der SCHEFFÉ-Technik (WEBER, 1967) in Bezug auf die Gruppen-, Phasenmittel oder der Trendvergleiche keine Signifikanzen.

Zusammenfassend konnten statistisch bei der Analyse der Kinetik der freien Fettsäuren nach definierter Insulinbelastung keine Unterschiede innerhalb der verschiedenen Versuchsgruppen beobachtet werden.

| Gruppen | Phasenmittel |       | Gesamt-<br>mittel | Unterschiede zwischen den<br>Phasen |       | lin. Trend |       | quad. T. |       |
|---------|--------------|-------|-------------------|-------------------------------------|-------|------------|-------|----------|-------|
|         | I            | II    |                   | III                                 | IV    | lin.       | quad. | lin.     | quad. |
| 1       | 476.8        | 462.0 | 527.6             | 644.2                               | 527.6 | ++         | +     | +        | +     |
| 2       | 502.2        | 708.0 | 667.0             | 790.8                               | 667.0 | +          | +     | +        | +     |
| 3       | 423.2        | 570.2 | 593.0             | 785.6                               | 593.0 | ++         | ++    | +        | +     |
| 4       | 642.6        | 491.2 | 585.4             | 622.4                               | 585.4 | +          | +     | +        | +     |
| 5       | 453.6        | 483.0 | 558.2             | 738.2                               | 558.2 | +          | +     | +        | +     |
| 6       | 335.2        | 361.8 | 422.3             | 570.0                               | 422.3 | +          | +     | +        | +     |
| 7       | 672.0        | 433.0 | 526.8             | 475.4                               | 526.8 | ++         | ++    | ++       | ++    |
| 8       | 422.4        | 382.6 | 431.6             | 490.0                               | 431.6 | +          | +     | +        | +     |
| 9       | 678.6        | 440.8 | 569.5             | 529.3                               | 569.5 | ++         | ++    | ++       | ++    |
| 10      | 446.2        | 408.0 | 463.4             | 536.0                               | 463.4 | +          | +     | +        | +     |
| 11      | 681.2        | 507.2 | 595.8             | 599.2                               | 595.8 | +          | +     | +        | +     |
| 12      | 666.8        | 622.0 | 629.2             | 598.8                               | 629.2 | +          | +     | +        | +     |

Test auf Unterschiede zwischen den Phasenmitteln (gesamt)  $p < 0,01$

Test auf Unterschiede zwischen den Gruppenmitteln kein Signifikanzniveau

Tab. 15

Datenbeschreibung: freie Fettsäuren. Signifikanzniveau  $p = 0,05$  +  
 $p = 0,01$  ++  
 $p = 0,001$  +++  
 kein Signifikanzniveau  $\emptyset$

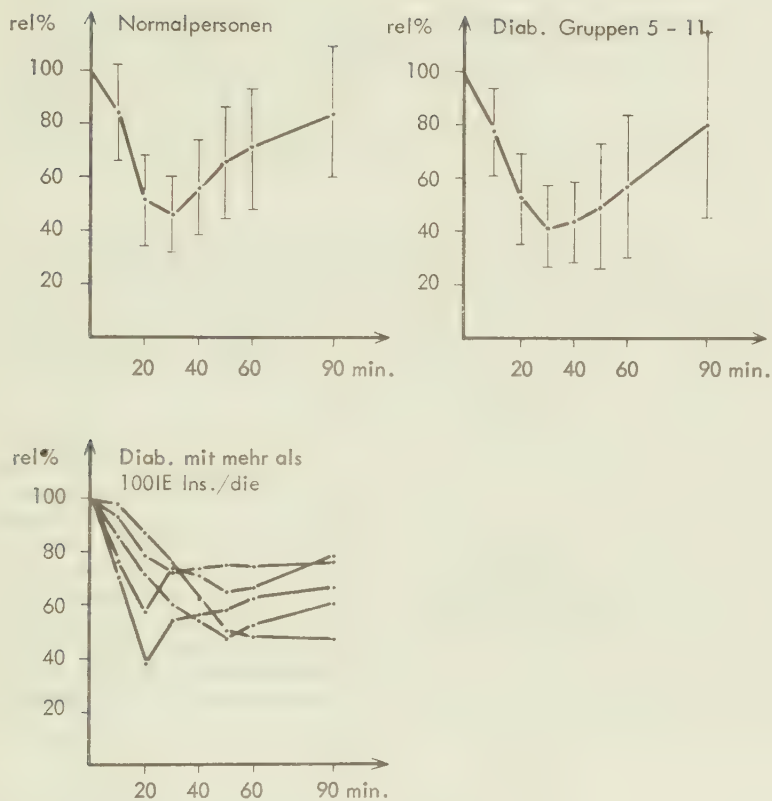


Abb. 4

Fettsäurespiegel (Mittelwert + Standardabweichung) von Gruppen stoffwechselgesunder und diabetischer Versuchspersonen vor und nach Insulinbelastung.

Ordinate: rel%, Abszisse: Minuten, Zusammenstellung der Gruppen s. Tab. 1

Fettsäureausgangswerte in  $\mu\text{Val/l}$ : Gruppen 1 - 4  $572 \pm 165$   
 Gruppen 5 - 11  $821 \pm 278$   
 Gruppe 12  $723 \pm 272$

Wie bereits im statistischen Teil (S. 2) erwähnt, konnten zwischen Normalpersonen und Diabetikern (s. Gruppenvergleich) unter Berücksichtigung des Alters, Gewichts bzw. des Insulinbedarfs keine Unterschiede aufgezeigt werden, wie dies auch aus der Abbildung 4 hervorgeht. Im Gegensatz zur Kinetik des Glukosespiegels bei Diabetikern zeigen die Verlaufskurven der FFS fast ausnahmslos einen Wiederanstieg. Lediglich bei den 'insulinresistenten Diabetikern' findet sich ein etwas flacherer Kurvenverlauf bzw. ein späterer Wiederanstieg als bei den vorausgegangenen Versuchsgruppen.

Somit reagiert der FFS-Blutspiegel nach Insulinbelastung auch bei Übergewichtigen Diabetikern mit höherem Insulinbedarf besser als der Glukosespiegel.

#### 6. Interpretation der T-Teste für Glukose und FFS (Tab. 16)

Die Glukose- als auch die FFS-Nüchternwerte (Absolutwerte) Stoffwechselgesunder bewegen sich bei der Bestimmung durch die GOD/POD-Methode (Glukose) bzw. durch die Methode von DOLE (FFS) im Normalbereich. Für die Gruppe der Diabetiker finden sich erwartungsgemäß höhere Werte ( $p = 0,001$ ). Bei den übrigen T-Testen handelt es sich um ausgesuchte Tiefstwerte, die keinem einheitlichen Zeitpunkt zugeordnet sind. Uns erschien dies trotz des eingeschränkten Aussagewertes sehr interessant, da man ebenfalls auf die Insulinwirkung Rückschlüsse ziehen kann.

Vergleicht man die erreichten prozentualen Tiefstwerte der Glukose nach Insulinbelastung unabhängig von der Zeit, so zeigt sich, daß der prozentuale Abfall der Glukose diabetischer Patienten nur geringfügig weniger ( $p = 0,05$ ) ist. In Anbetracht des höheren Ausgangswertes bedeutet dies, daß der Abfall des Blutglukosespiegels in mg/100 ml gemessen bei Diabetikern schneller erfolgt. Eine Differenzierung wurde für die ersten 20 min. nach Insulininjektion versucht (Tab. 12).

Die niedrigsten FFS-Spiegel unterscheiden sich absolut und relativ nicht wesentlich voneinander. Bei der Gruppe diabetischer Patienten liegt wieder eine größere Streubreite vor, insbesondere bei der Gruppe von Diabetikern mit einem Insulinbedarf von mehr als 100 IE/die, deren Tiefstwerte gegenüber anderen Vergleichsgruppen etwas höher liegen. Auch hier findet sich bei der Gruppe diabetischer Patienten eine höhere Differenz der FFS-Ausgangs- und Tiefstwerte ( $p = 0,001$ ).

## Glukose

|                                                                                                     |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| a. Glukosenüchternwerte mg/100 ml                                                                   | N = 80 $\pm$ 9<br>D = 180 $\pm$ 69 p = 0,001<br>R = 207 $\pm$ 48 |
| b. tiefste Glukosewerte in rel%<br>vom Ausgangsblutzuckerspiegel<br>(= 100 %) nach Insulinbelastung | N = 35 $\pm$ 7<br>D = 45 $\pm$ 16 p = 0,05<br>R = 75 $\pm$ 6     |
| c. tiefste Glukosewerte wie oben<br>aber in mg/100 ml                                               | N = 28 $\pm$ 4<br>D = 82 $\pm$ 47 p = 0,001<br>R = 155 $\pm$ 27  |
| d. Glukose (a - c) mg/100 ml                                                                        | N = 52 $\pm$ 10<br>D = 97 $\pm$ 49 p = 0,001<br>R = 52 $\pm$ 26  |

## Freie Fettsäuren

|                                     |                                                                            |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| a. FFS-Nüchternwerte in $\mu$ Val/l | N = 572 $\pm$ 165<br>D = 821 $\pm$ 278 p = 0,001<br>R = 723 $\pm$ 272      |
| b. tiefste FFS-Werte in rel%        | N = 40 $\pm$ 10<br>D = 36 $\pm$ 12 p = $\emptyset$<br>R = 52 $\pm$ 15      |
| c. tiefste FFS-Werte in $\mu$ Val/l | N = 225 $\pm$ 70<br>D = 229 $\pm$ 151 p = $\emptyset$<br>R = 374 $\pm$ 223 |
| d. FFS (a - c) $\mu$ Val/l          | N = 346 $\pm$ 128<br>D = 533 $\pm$ 231 p = 0,001<br>R = 349 $\pm$ 154      |

Tab. 16

T-Teste für Glukose und freie Fettsäuren zwischen Normalpersonen (N) und Diabetikern (D). p bezieht sich immer auf den Vergleich von Normalpersonen zu Diabetikern. Bei den 'insulinresistenten Diabetikern' (R) ist nur der Mittelwert mit Standardabweichung angegeben.

## DISKUSSION

### 1. Insulintoleranztest und endokrine Reaktionen

Die vorliegenden Untersuchungen wurden unter dem Gesichtspunkt durchgeführt, aus dem Verhalten von Blutglukosespiegel und Spiegel der FFS im Plasma nach standardisierter Insulinbelastung Aussagen über die wechselseitige Beziehung zwischen Glukose- und FFS-Stoffwechsel zu machen.

Das auffälligste Ergebnis ist im Gegensatz zum Blutglukosespiegel ein nahezu identisches Verhalten des Plasma-FFS-Spiegels sowohl bei stoffwechselgesunden wie bei diabetischen Patienten. In allen Untersuchungsgruppen ist innerhalb der ersten 20-30 min. nach Insulininjektion ein steiler Abfall des FFS-Spiegels reproduzierbar. Bis zur neunzigsten Minute wird ein Wiederanstieg der FFS bis zum Ausgangsniveau beobachtet. Im Gegensatz zu diesem Verhalten des Plasma-FFS-Spiegels findet sich zwar auch ein bei allen Gruppen nahezu vergleichbarer Abfall des Blutglukosespiegels mit Ausnahme der Gruppe sog. insulinresistenter Diabetiker. Der in der Gruppe stoffwechselgesunder Patienten beobachtete charakteristische Wiederanstieg der Blutglukose wird jedoch vermißt. Über das Verhalten des Blutglukosespiegels nach standardisierter Insulinbelastung bei Stoffwechselgesunden liegen zahlreiche Untersuchungen vor. BETHGE et al. (1967) zeigten, daß der Insulinhypoglykämie-Test mit Dosen von 0,1-0,15 IE/kg Körpergewicht intravenös vor allem zur Funktionsprüfung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems geeignet ist. Die Autoren zeigten, daß es zwischen der 30.-45. Minute nach Insulininjektion zu einem Anstieg der 17-Hydroxycorticosteroide (17-OHCS) auf das Doppelte des Ausgangswertes kommt. Voraussetzung für die Stimulation der Nebennierenrinde scheint in erster Linie das Ausmaß der Hypoglykämie zu sein. Der Anstieg der 17-OHCS wurde vermißt, wenn eine kritische Glukosekonzentration im Blut von ca. 50 mg/100 ml im Hypoglykämietest nicht unterschritten wurde. Andererseits bestehen Hinweise dafür, daß möglicherweise die Geschwindigkeit des Blutglukose-Abfalles ein weiterer Faktor ist, der die 17-OHCS-Sekretion stimuliert. So zeigten die gleichen Autoren, daß bei einer diabetischen Patientin ein Blutzuckerabfall von 246 auf 108 mg/100 ml innerhalb 45 min. nach Insulininjektion zu einem beträchtlichen Anstieg der 17-OHCS führte. Auch JACKSON et al. (1966) diskutieren diese Möglichkeit, die bisher nicht geklärt ist. Für den raschen Wiederanstieg der Blutglukose und des Spiegels der FFS bei Stoffwechselgesunden dürften die Katecholamine verantwortlich sein, deren Sekretion in der Hypoglykämiephase stark aktiviert wird. So konnten EULER und LUFT (1952) zeigen, daß nach intravenöser Verabreichung von Insulin ein Anstieg der Adrenalinausscheidung mit dem Urin auf das zehnfache der Norm gefunden werden kann. Katecholamine stimulieren die Glykogenolyse und Glukoneogenese der Leber und die Lipolyse des Fettgewebes. Für den als hormonale Gegenregulation angesehenen Wiederanstieg von Blutglukose und FFS nach insulininduzierter Hypoglykämie ist auch Glucagon verantwortlich. Bei Stoffwechselgesunden wird nach Insulingabe ein erheblicher Anstieg des Serumglucagonspiegels beobachtet. Das Erreichen hypoglykämischer Werte scheint dafür nicht erforderlich zu sein (GERICH et al., 1973); ein Verhalten, wie es auch für 17-OHCS beschrieben wurde. Glucagon führt über einen Anstieg des zyklischen AMP's in der Leber sowohl zur Glykogenolyse wie zur erheblichen Stimulierung der Glukoneogenese. Aufgrund zahlreicher tierexperimenteller Untersuchungen handelt es sich hierbei um Sofortwirkungen. Auch im Fettgewebe kommt es über einen Anstieg der Konzentration von zyklischem AMP zu einer Stimulierung der Lipolyse mit vermehrter Freisetzung unveresterter Fettsäuren. Beim Menschen wird nach Glucagoninjektion nach zunächst vorausgehendem Abfall der Plasma-FFS (Effekt der primären Hyper-

glykämie und dadurch induzierten Hyperinsulinämie) ein starker Anstieg der FFS als Ausdruck der verstärkten Lipolyse beobachtet (LEFEBVRE, P. J. und R. H. UNGER, 1972).

Schließlich wird nach Insulingabe bei Stoffwechselgesunden ein Anstieg des STH beobachtet. Die Wirkungen der STH auf den Kohlenhydrat- und Fettsäurestoffwechsel beim Menschen sind im Einzelnen zur Zeit noch schwierig zu beurteilen. Für die hier zur Diskussion stehenden Wirkungen interessieren nur die Früheffekte des Hormons. Intravenöse Injektion von Wachstumshormon hat beim Menschen zunächst einen insulinähnlichen Effekt: in der Frühphase (ca. 30-60 min. nach Injektion) wird zunächst ein Abfall des Spiegels der Glukose und der FFS beobachtet (IKKOS, D., R. LUFT, 1961). Die Wirkung auf den Blutglukosespiegel wird nach Injektion größerer Dosen ca. nach 30 min. meßbar, nach 4 Std. ist der Ausgangswert wieder erreicht. Der Spiegel der FFS beginnt im Tierexperiment nach ca. 30 min. anzusteigen und steigt innerhalb 60 min. nach Injektion allerdings hoher Dosen auf das ca. Zweifache des Ausgangswertes.

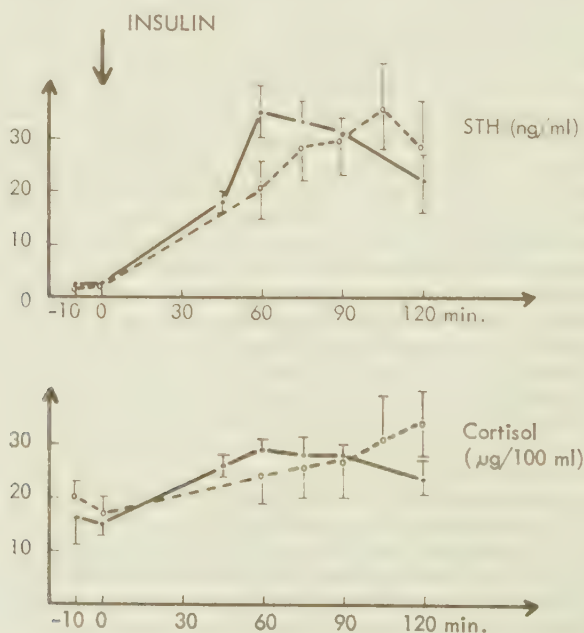
Diese unterschiedlichen Effekte scheinen zunächst im Sinne des RANDLE'schen (1963) Glukose-Fettsäure-Zyklus wirksam zu werden, insofern, als nach diesen Vorstellungen ein Ansteigen der FFS und damit ein vermehrtes Angebot von FFS an die Muskulatur die Aufnahme und Oxydation von Glukose durch die Muskelzellen hemmt. Auf diese Weise kann in erster Linie die Substratversorgung des Zentralnervensystems sichergestellt werden, das überwiegend auf die Oxydation von Glukose als Energiequelle angewiesen ist. Eine Übersicht über das Verhalten der Hormone Glucagon, STH und Cortisol bei Stoffwechselgesunden gibt die aus Daten von GERICH et al. (1973) zusammengestellte Abb. 5. Ergänzend muß hinzugefügt werden, daß der Anstieg dieser Hormone nicht an das Erreichen hypoglykämischer Werte gebunden ist. GERICH et al. (1973); SÖNKSEN et al. (1972); BETHGE et al. (1967) diskutieren, daß der durch Insulingaben stimulierte Anstieg des STHs möglicherweise durch gesteigerte Glukoseverwertung in der Hypophyse bzw. über eine metabolisch stimulierte Sekretion von Releasing-Faktoren bewirkt wird, eine Hypothese, die plausibler erscheint als die von BETHGE et al. (1967) vermutete Geschwindigkeit des Blutglukoseabfalles. Diese Abbildung zeigt gleichzeitig einen erst in den letzten Jahren als wesentlich erkannten Insulinhypoglykämietest bei Diabetikern. In der Arbeit von GERICH et al. (1973) wurden diese Befunde bei 6 Jugendlichen Diabetikern gefunden. Gleiche Autoren sehen in dem Fehlen des Glucagonanstiegs die Ursache für den auch in diesem Kollektiv fehlenden Wiederanstieg der Blutglukose. Weitere Untersuchungen haben inzwischen gezeigt, daß die alpha-Zellen des Pankreas beim juvenilen Diabetes zwar unempfindlich gegenüber Glukose, sogar in Gegenwart hoher zirkulierender Insulinkonzentrationen sind, nicht aber gegenüber Arginin, einem potenten Stimulator der Glukagonsekretion. Andere Untersuchungen haben gezeigt, daß der zunehmende Blutglukoseanstieg bei einem entgleisten Diabetes mellitus nicht zu einer Suppression des Glukagonspiegels führt. Diese Beobachtung wurde nicht nur bei Diabetikern vom juvenilen Typ sondern auch beim Typ des Erwachsenenidiabetes gemacht, auch bei solchen Diabetikern, bei denen noch eine endogene Insulinsekretion vorhanden ist (LEFEBVRE und UNGER, 1972). Die Befunde zeigen, daß der Diabetes mellitus nicht nur ein Insulindefizit mit seiner metabolischen Auswirkung ist.

Auch die eigenen Untersuchungen zeigen, wie in der aus den Daten von GERICH et al. (1973) zusammengestellten Abb. 5 dargestellt, daß bei diabetischen Patienten unterschiedlicher Gruppen (Tab. 2 bis 5) trotz Erreichen ausgeprägter hypoglykämischer Werte ein Wiederanstieg der Blutglukose innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 90 min. nicht erfolgt. Danach scheint dem Glukagon, insbesondere seiner glykogenolytischen Wirkung die wichtigste Rolle für die Erhaltung der Blutglukosehomöostase zuzukommen. Obwohl

bei diesen Tiefstwerten, wie sie aus den Tabellen zu entnehmen sind, mit einem erheblichen Anstieg der Katecholaminspiegel zu rechnen ist, führt dies aus bisher unbekannten Gründen zu keinem Blutglukoseanstieg. Über die Interaktion von Glukagon mit Katecholamine liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor. Da Katecholamine und Glukagon über getrennte hepatische Rezeptoren zu einer Stimulierung des Adenylzyklase-Systems führen, sind additive Effekte von beiden Hormonen auf die Steigerung der Glukoseproduktion der Leber zu erwarten. Dies konnte auch in tierexperimentellen Untersuchungen an der isoliert perfundierten Leber gezeigt werden (PARK und EXTON, 1972).

Andererseits führt im Tierexperiment bei Vergleich äquimolarer physiologischer Hormonkonzentrationen Glukagon zu wesentlich höheren Konzentrationen des zyklischen AMP's als Katecholamine, obwohl die Glukosebildungsrate vergleichbar ist. Dies könnte dafür sprechen, daß durch Glukagon zusätzlich metabolische Prozesse stimuliert werden, die gegenüber dem zyklischen AMP weniger empfindlich sind als gegenüber der Stimulierung der Adenylzyklase durch Katecholamine (LEFEBVRE und UNGER, 1972). Der fehlende Wiederanstieg des Blutglukosespiegels kann nicht auf einen Glykogenmangel der diabetischen Leber zurückgeführt werden. Entgegen älteren Ansichten ist der Leberglykogengehalt in der diabetischen Leber normal oder sogar bei relativem Insulinüberschuß erhöht (CREUTZFELDT et al., 1971). Darüberhinaus wurden in die Untersuchung nur Patienten aufgenommen, die sich unter einer kontrollierten Insulinbehandlung im stabilen Stoffwechselgleichgewicht befanden. Auch die Tatsache, daß die letzte Insulininjektion 12 Std. vor Durchführung des Insulinhypoglykämietestes vorgenommen wurde, würde nicht ausreichen, die Glykogendepots der Leber zu erschöpfen.

Abb. 5



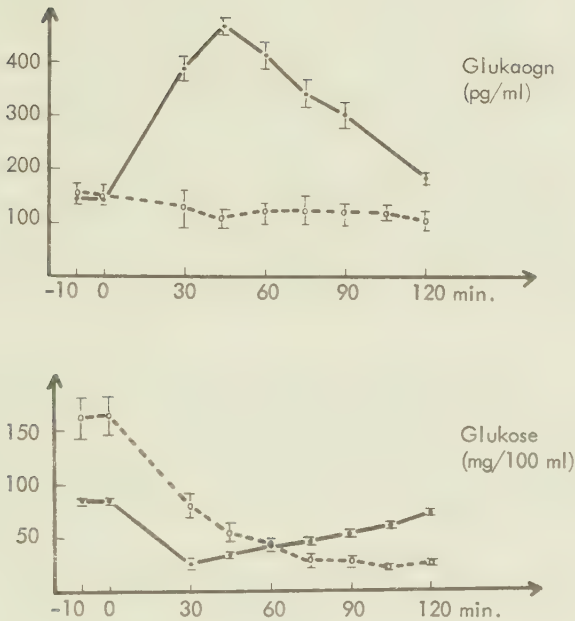


Abb. 5

STH-, Cortisol-, Glukagon- und Glukosespiegel im Blut nach insulininduzierter Hypoglykämie bei Stoffwechselgesunden (—) und juvenilen Diabetikern (---) mit Standardabweichungen (GERICH, J. et al., 1973).

## II. Insulinantikörper/Insulinresistenz

In Hinblick auf das unterschiedliche Verhalten der Spiegel von Glukose und FFS erscheint es primär unwahrscheinlich, daß dem fehlenden Wiederanstieg des Blutglukosespiegels eventuell das Vorhandensein von Insulinantikörpern zugrunde liegen könnte. Neutralisierende Insulinantikörper wurden schon 1952 von MARSH und HAUGAARD bei insulinresistenten Fällen im Serum gefunden. Gleichzeitig bestand eine Vermehrung der Gamma-Globuline, die markiertes Insulin fixierten. Auch BERSON und Mitarbeiter (1956) konnten bei fast allen insulinpflichtigen Diabetikern blockierende AK nachweisen; ebenso MORCOS und Mitarbeiter nach i.v. Insulintherapie in der Psychiatrie. Diese insulinbindenden und -neutralisierenden AK steigern ständig den Insulinbedarf des Diabetikers weswegen DITSCHUNEIT und Mitarbeiter (1963) die Arbeitshypothese aufstellten, daß jeder insulinbehandelte Diabetiker nach kurzer Zeit im Blut zirkulierende Insulinantikörper bildet, die Insulin binden können und die auch zur Blockierung der Insulinwirkung befähigt sind. Somit wird der Insulinbedarf möglicherweise von der Konzentration und Avidität der konkurrierenden Antikörper und des Proteins der 'gebundenen Form' zum Insulin bestimmt.

Diese serologisch erfaßten AK gehören zum größten Teil zur Eiweißfraktion der Gamma-Immunglobuline, aber auch AK anderer Fraktionen wie der Beta- und Alpha-Globuline sowie der Albumine konnten nachgewiesen werden (SAMOLS und JONES, 1965; HERMANS und VAERMAN, 1967). So ist es nicht verwunderlich, daß die maximale Insulinbindungskapazität bei sog. insulinresistenten Diabetikern wesentlich höher liegt als bei nichtresistenten Diabetikern oder Normalpersonen (KERP, 1965; BERSON und YALOW, 1959; DITSCHUNEIT und FEDERLIN, 1966; PFEIFFER, 1966), obwohl Insulinbindung nicht zwangsläufig mit Insulinneutralisation gleichgesetzt werden kann.

PFEIFFER, DITSCHUNEIT und FEDERLIN (1965) machten deshalb für das Phänomen der Insulinresistenz die insulinbindenden AK kausal verantwortlich, wobei sie das gesamte Problem der antikörperbedingten Insulinresistenz mehr ein quantitatives als ein qualitatives bezeichneten. Allein bei Menschen und Tieren, die niemals exogenes Insulin injiziert erhalten hatten, ließ sich weder eine Bindung von J-<sup>131</sup>-Insulin an Immunglobuline noch eine meßbare Insulinbindungskapazität des Serums beobachten.

Weiterhin wird für diese unterschiedliche biologische Aktivität des Insulins eine Reversibilität der Insulin-Insulinantikörperbindung diskutiert (STATVITSKY und ARQUILLA, 1958; SKOM und TALMAGE, 1958; BERSON und YALOW, 1959), im Sinne einer reversiblen bimolekularen Reaktion, d.h. nach dem Massenwirkungsgesetz läßt sich eine Gleichgewichts- bzw. eine Dissoziations- oder Assoziationskonstante aufstellen, die einmal von den Konzentrationen der Reaktionspartner und zum anderen von den Haftstellen der AK-Moleküle abhängt. Hierzu kommt eine unterschiedliche Antikörperaffinität, sowie der Heterogenität der Antikörper gegen ein Antigen. Auch BERSON und YALOW (1959) sind der Ansicht, daß die Bindung des Insulin-Insulinantikörperkomplexes reversibel ist mit einem Gleichgewicht zwischen freiem und antikörpergebundenem Insulin. Nach ihrer Darstellung liegt eine Gleichgewichtskonstante bei nichtresistenten Patienten wesentlich höher als bei resistenten, was auf eine vermehrte AK-Produktion hinweisen soll. Nach Durchführung der Versuche mit markiertem Insulin sah PROUT (1963), daß der Insulinbedarf von der Reversibilität und Ausmaß der Produktion insulinbindender Globuline abhängig war. Höhere Insulindosen führen somit zu einer größeren Sättigung des Globulins und im Endeffekt zu einem höheren Anteil von freiem Insulin im Serum, welches seine hormonale Wirkung im Kohlenhydratstoffwechsel voll entfaltet. Ob dieses immunpathologische Geschehen bei Insulinresistenzen von mehreren 100 IE/die allein verantwortlich ist, bleibt fraglich.

Aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ergeben sich bei Ausklammerung der Patientengruppe mit einem Insulinbedarf von mehr als 100 IE/die keine Hinweise für eine Hemmung der Insulinwirkung. Der Blutglukoseabfall erfolgt rasch und ausgiebig, obwohl bei Vorhandensein höherer Konzentrationen von Insulinantikörpern zunächst mit einer Bindung des injizierten Insulins und dann erst mit seiner allmählichen Freisetzung zu rechnen wäre. Letzteres könnte zwar eine Hemmung der Glukoseabgabe der Leber zu einem späteren Zeitpunkt erklären. Der Befund aber, daß 30-40 min. nach Insulininjektion der Spiegel der FFS ansteigt, spricht mit großer Wahrscheinlichkeit gegen eine noch vorhandene Insulinwirkung zu diesem Zeitpunkt. Dies um so mehr, als das Fettgewebe gegenüber Insulin um ein mehrfaches empfindlicher mit einer Hemmung der Lipolyse reagiert als die Leber mit einer Hemmung der Glukoseabgabe. Dies gilt insbesondere für die Gruppe der Diabetiker, die einen Insulintagesbedarf von mehr als 100 IE/die aufweisen.

Der allgemein gebräuchliche und übernommene Begriff der Insulinresistenz wurde von MARTIN und Mitarbeitern (1941) definiert; d.h., eine Insulinresistenz liegt dann vor,

wenn die täglich erforderliche Insulindosis für mindestens 48 Stunden 200 IE übersteigt, ohne daß ein Coma diabeticum, ein Infekt oder weitere endokrine Störungen bestehen. Bekanntlich beträgt die zur Stoffwechselkompensation erforderliche Insulinmenge beim pankreatektomierten Menschen nicht mehr als 40 IE/die, so daß ein Insulinbedarf über diesen Wert hinaus unphysiologisch erscheint und auf Insulinantikörper schließen läßt.

DAWEKE (1966) schlug vor, die chronische Insulinresistenz von der Unterempfindlichkeit bzw. relativen Resistenz zu unterscheiden, die durch eine Reihe oben schon genannter Krankheitsbilder wie Coma diabeticum, endokrine Störung, Leberschäden oder Infekte begünstigt wird. Insbesondere Infekte bedingen eine vermehrte unspezifische Aktivität des immunologischen Mechanismus, welche der Insulinempfindlichkeit entgegenwirkt. Eine wesentliche Rolle spielt auch die Fettsucht, die als solche bereits den Insulinbedarf erhöht. Diabetiker dieses Typs können dem Krankheitsbild der Insulinresistenz, auch wenn sie einen täglichen Insulinbedarf von über 100 IE, die haben nicht zugeordnet werden, da bei entsprechender Therapie (u.a. auch Null-Diät) der Insulinbedarf meist erheblich zurückgeht.

Die von MORCOS sowie DAWEKE angegebene Häufigkeit von 1% insulinresistenter Diabetiker entspricht auch den hier vorliegenden Ermittlungen aus der Diabetikerkartei der Poliklinik der II. Medizinischen Klinik der Universität Mainz (Stand 1968/69). Nachfolgende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der wichtigsten Befundangaben dieser fünf sogenannten insulinresistenten Diabetiker, bei denen ebenfalls ein intravenöser Insulintoleranztest (0,1 IE Alt-Ins. /kg Körpergewicht) durchgeführt wurde.

K.B. (Vers.Nr. 3) Alter 53 J., weibl. Gewichtsindex: 1,12; Insulinbedarf über 100 IE/die; Diabetes seit 15 Jahren bekannt; diabetische Retinopathie li. und re.; Urinzucker und -Aceton neg.; RR 130/80; Testdosis 8 IE Actrapid.

H.B. (Vers.Nr. 73) Alter 28 J.; männlich Gewichtsindex: 1,06; Insulinbedarf über 120 IE/die; Diabetes seit 7 Jahren bekannt; Urinzucker um 0,25 g/100 ml, acetonfrei; Testdosis 7 IE Actrapid.

E.H. (Vers.Nr. 21) Alter 47 J.; Gewichtsindex: 1,49; Insulinbedarf über 160 IE/die; orale Antidiabetika: Silubin und Rastinon; Diabetes über 10 Jahre bekannt; Fettleber und histologisch gesichert; Gesamtlipide erhöht: 1270 mg %; Testdosis 8,4/E Actrapid.

W.R. (Vers.Nr. 38) Alter 36 J.; männlich; Gewichtsindex: 0,9; Insulinbedarf über 110 IE/die; Diabetes nach Cholecystektomie 1966 aufgetreten; Hepatitis 1968; Transaminasen zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 60 und 120 mU/ml; Glukosurie um 5g/100 ml, acetonfrei; Testdosis 5,6/E Actrapid.

(Vers.Nr. 45) gleicher Patient einen Monat später nach stationärer Behandlung wegen eines schwer einstellbaren Diabetes. Entlassen mit 170/E Actrapid und 2 Tabletten Rastinon; Insulinantikörper gegen Depot Hoechst und HG Ins.Hoechst mit einem Titer von 1:160.

Alle Versuchspersonen zeigten, wie aus mehrfachen Urin- und Serumkontrollen hervorging, keine Ketoseneigung. Eine Erhöhung der Gesamtlipide lag nur bei der Patientin E.H. vor, die auch zu dem Typ des oben erwähnten adipösen Diabetikers gehört. Alle übrigen Versuchspersonen waren norm- bzw. untergewichtig.

Vergleicht man noch einmal die Ergebnisse dieser Versuchsgruppe (s. Abb. 3), so ergibt

sich kaum eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels nach Insulinbelastung. Der Blutglukosespiegel fällt maximal auf  $75,6 \pm 6$  rel% des Ausgangswertes bei stark verzögerter Reaktion ab. Die FFS fallen dagegen signifikant bis auf  $51,7 \pm 15$  % des Ausgangswertes ab. Die Gegenregulation der FFS ist bei drei Patienten deutlich ausgeprägt, während sie bei dem übrigen Vergleichskollektiv immer vorhanden ist. FISCHER und LIPPMANN (1967) möchten aus diesen Ergebnissen ableiten, daß trotz fehlender Hypoglykämie nach Insulinverabfolgung durch die Verminderung des FFS-Spiegels hormonelle Gegenregulationen ausgelöst werden.

Oben genannte Autoren kamen zu vergleichbaren Ergebnissen an ebenfalls drei 'insulinresistenten Diabetikern'.

Bezogen auf das Verhalten der FFS liegt nun die Annahme nahe, daß keine generelle Insulinresistenz vorliegt; d.h., die Lipolyse des Fettgewebes nach Insulinbehandlung wird auch bei sogenannten resistenten Diabetikern gehemmt. Somit erscheint der Begriff 'Insulinresistenz' auf den Blutzuckerspiegel allein bezogen nicht gerechtfertigt.

MEYTHALER (IV) vertrat die Ansicht, daß sich das Problem der Insulinresistenz nicht immer allein immunologisch klären läßt. Aufgrund klinischer Beobachtungen handele es sich dabei um einen pathophysiologischen Prozeß, der durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden kann, wobei die pluriglandulären Störungen, die auf dem Vorhandensein physiologischer Antagonisten basieren, mit einzubeziehen sind. Diese endokrinen Dysregulationen machen u.a. eine ganze Reihe von Autoren (FRASER, 1960; CHIARONI und NARDI, 1955; JUSTIN-BESANCON und Mitarbeiter, 1960) insbesondere die Wirkung von ACTH, Wachstumshormon, Steroiden und Adrenalin auf den intermediären Stoffwechsel, für die Hyposensibilität bis Resistenz gegenüber Insulin verantwortlich. Der in den letzten Jahren erhobene Befund einer Störung nicht nur des  $\beta$ -Zell- sondern auch des  $\alpha$ -Zell-Systems des Pankreas weist in diese Richtung.

### III. Glukose-Fettsäure-Zyklus

Faßt man die hier vorgelegten Befunde zusammen, so können folgende Aussagen gemacht werden:

Im Gegensatz zu Stoffwechselgesunden ist bei diabetischen Patienten unabhängig von Alter, Körpergewicht und Insulinbedarf, ein als Gegenregulation aufgefaßter Wiederanstieg der Blutglukose nicht vorhanden oder nur gering ausgeprägt. Der Spiegel der FFS zeigt aber das gleiche Verhalten wie bei Stoffwechselgesunden, d.h. hier ist ein insulin-induzierter Spiegelabfall und ein Wiederanstieg 30-40 min. nach Insulininjektion ausgeprägt. In tierexperimentellen Untersuchungen (RUDERMAN et al., 1969) konnte der stimulierte Soforteffekt von Fettsäuren und ihren Abbauprodukten auf Glukoneogenese, Harnstoffsynthese und Ketogenese nachgewiesen werden. Zahlreiche Untersuchungen haben jedoch bisher die Funktion der Fettsäuren für die Glukosehomöostase nicht belegen können (RUDERMANN, 1969; BONDY et al., 1974). Auch die hier vorliegenden Ergebnisse lassen keinen unmittelbaren, den Blutglukosespiegel regulierenden Effekt der FFS in dem Sinne erkennen, daß der Spiegelanstieg der FFS im Plasma über eine Hemmung der Glukoseaufnahme in die Muskulatur zu einem Anstieg des Blutspiegels der Glukose führt. Auch der bei den diabetischen Patienten in charakteristischer Weise erhöhte Spiegel der FFS (Tab. 16) hat im Vergleich zu Stoffwechselgesunden keinen Hemmeffekt auf den insulininduzierten Blutglukoseabfall zur Folge. Dieser Befund steht auch in Einklang mit neuen Untersuchungen über die Therapie des ketoazidotischen Coma diabeticum mit kleinsten Insulindosen ( $2-8$  E/Std.), wie sie von PAGE et al. (1974) mitgeteilt wurden. Diese

Interpretation der Befunde kann aber nur mit Zurückhaltung gegeben werden, da nicht Umsatzgrößen sondern nur Spiegel gemessen wurden. Der augenblickliche Stand des Problems kann derart zusammengefaßt werden, daß offen bleiben muß, ob den FFS eine permissive oder eine regulatorische Funktion zukommt (RUDERMANN, 1969).

## ZUSAMMENFASSUNG

Stoffwechselgesunde und insulinabhängige diabetische Patienten mit dem Typ des juvenilen Diabetes und des Erwachsendiabetes, unterschiedlichen Alters und Gewichtes, mit einem täglichen Insulinbedarf bis 40, 40-100 und mehr als 100 IE Insulin wurden einem standardisierten Insulintoleranztest mit einer Dosis von 0,1 IE/kg Körpergewicht belastet. Der Spiegel von Glukose und FFS wurde im Blut bzw. im Plasma in Abhängigkeit von der Zeit nach Insulininjektion bestimmt. Stoffwechselgesunde lassen unabhängig vom Körpergewicht und Alter ein identisches Verhalten von Glukose- und FFS-Spiegel erkennen. In dieser Gruppe wird 30 min. nach Insulininjektion der charakteristische Wiederanstieg beider Größen als Ausdruck der hormonalen Gegenregulation beobachtet. Diabetische Patienten weisen zwar einen raschen Abfall der Spiegel von Glukose und FFS auf mit Ausnahme der Gruppe sog. insulinresistenter Diabetiker. 30-40 min. nach Insulininjektion entwickelt sich jedoch Glukose- und FFS-Spiegel divergierend: der FFS-Spiegel steigt bis auf Ausgangswerte an, der Blutglukosespiegel bleibt erniedrigt oder steigt nur geringfügig an. Dieses Verhalten ist weitgehend unabhängig vom Diabetestyp, vom Körpergewicht und Insulinbedarf. Neue Befunde machen es wahrscheinlich, daß dieses Verhalten des Blutglukosespiegels auf die fehlende Glucagonsekretion unter diesen Versuchsbedingungen zurückzuführen ist. Die Reaktion von Blutglukose und FFS erfolgt unabhängig voneinander und läßt keine direkte Beziehung im Sinne des von RANDLE (1963) postulierten Glukose-Fettsäurezyklus erkennen.

# LITERATURVERZEICHNIS

- BETHGE, H.,  
D.v.d. NAHMER und  
H. ZIMMERMANN  
Der Insulinhypoglykämietest als Funktionsprüfung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems.  
*Acta endocr.* 54 (1967) 668-680
- BERSON, S.A. et al.  
Insulin-131-J-metabolism in human subjects. Demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects.  
*J.Clin. Invest.* 35 (1956) 170-190
- BERSON, S.A. und  
R.S. YALOW  
Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding-antibodies.  
*J.Clin. Invest.* 38 (1959) 1996-2016
- BONDY, Ph.K. und  
Ph. FELING  
Disorders of carbohydrate metabolism.  
In: Duncan's Diseases of metabolism, genetics and metabolism.  
Hrsg.: Ph.K. Bondy and L.E. Rosenberg, Philadelphia 1974, 221-340
- CHIARIONI, T. und  
E. NARDI  
Insulinoresistenza e scarsa sensibilità insulinica nel diabete pancreatico.  
*Giorn.clin.med.* 36 (1955) 1091-1114
- CREUTZFELD, W. et al.  
Diabetes und Lebererkrankungen.  
In: Handbuch des Diabetes mellitus.  
Hrsg.: E. Pfeiffer, Bd. 2, 1. Auflage, München 1971, 807-847
- DAWEKE, H.  
Klinik der Insulinresistenz  
*Dtsch.Med.Wschr.* 91 (1966) 973-978
- DITSCHUNEIT, H. et al.  
Beitrag zum Problem der Insulinantikörper bei Diabetikern mit hohem Insulinbedarf.  
*Verh.d.Dtsch. Ges.f. Inn.Med.* 69 (1963) 434-438
- DITSCHUNEIT, H. und  
K. FEDERLIN  
Die Pathologie der Insulinresistenz.  
*Dtsch.Med.Wschr.* 91 (1966) 853-859
- DOLE, V.P.  
A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.  
*J.Clin. Invest.* 35 (1956) 150-154
- DOLE, V.P. und  
H. MEINERTZ  
Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissues.  
*J.Biol.Chemistry* 235 (1960) 2595-2599
- EULER, U.S. und  
R. LUFT  
Effect of insulin on urinary excretion of adrenalin and noradrenalin. Studies in 10 healthy subjects and in 6 cases of acromegaly.  
*Metabolism* 1 (1952) 528-532

FISCHER, U. und  
H.G. LIPPMANN

Zum Verhalten der FFS im Serum bei Diabetes mellitus.  
Dtsch. Zeitschr. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 26 (1966) 169-175

FISCHER, U. und  
H.G. LIPPMANN

FFS und Glukose im Blut sogenannter insulin-resistenter Diabetiker.  
Ber. Ges. Inn. Med. 5 (1967) 226-228

FLASER, R.

Endocrine disorders and insulin-action.  
Brit. med. Bull. 16 (1960) 242-256

GERICH, J.E. et al.

Lack of glucagon response to hypoglycaemia in diabetes - evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect.  
Science 182 (1972) 171-173

HASSELBLATT, A.

Pharmakologische Ausschaltung vegetativer Störungen der Bluthomöostase.  
In: Handbuch des Diabetes mellitus,  
Hrsg.: E.F. Pfeiffer, Bd. 1, München 1965,  
877-894

HEREMANS, J.F. und  
J.P. VAERMAN

$\beta$ -2A-Globulin as a possible carrier of allergic reaginic activity.  
Nature 193 (1962) 1091-1092

HUGGETT, A. und  
D.A. NIXON

Use of glucose oxidase/ peroxydase and o-dianisidine in determination of blood and urinary glucose.  
Lancet 2 (1957) 368-370

IKKOS, D. und  
R. LUFT

On the metabolic effects of human growth hormone  
Wien. Klin. Wschr. 73 (1961) 345-347

JACKSON, I.M. et al.

Insulin-induced Hypoglycaemia as a test of pituitary adrenal function in thyreotoxicosis.  
J. Clin. Endocrin. 26 (1966) 545-549

JUSTIN-BESANCON, L. et al.

Insulino-résistance. Un nouveau cas d'insulino-résistance traité avec succès par l'ACTH.  
Presse méd. 68 (1960) 2171-2174, 2381-2385

KERP, L. et al.

Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Insulinallergie und Insulinresistenz.  
Dtsch. Med. Wschr. 90 (1965) 806-814

KESTON, A.S.

Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose.  
Abstracts of Papers of the American Chemical Society 129 (1965) 310-311

KINGSLEY, G.R. und  
G. GETCHELL

Direct Ultramicro Glucose Oxidase Method for Determination of Glucose in Biologic Fluids  
Clinical Chemistry 6 (1960) 466-475

- LEFEBVRE, P.J. und  
R.H. UNGER  
Glucagon, molecular physiology, clinical and  
therapeutic implications.  
Oxford 1972
- MARSH, J.B. und  
N. HAUGAARD  
The effect of serum from insulin resistant cases  
on the combination of insulin with the rat  
diaphragm.  
J.Clin.Invest. 31 (1952) 107-110
- MARTIN, W.P. et al.  
Insulin resistance. Critical survey of the litera-  
ture with the report of a case.  
J.Clin.Endocr. 1 (1941) 387-389
- Metropolitan Life Insurance Company, Statistical Bulletin Bd. 40, New York 1959
- MEYTHALER, F. und  
H. KOTLORZ  
I. Klinische Beobachtungen insulinzerstörender  
Faktoren des Blutes und hormonelle pluriglan-  
duläre Effekte.  
Ärztliche Forschung 19 (1965) 241-258
- MEYTHALER, F. und  
H. KOTLORZ  
II. Formen der Insulinresistenz, Häufigkeit und  
immunologische Mechanismen.  
Ärztliche Forschung 19 (1965) 325-338
- MEYTHALER, F. und  
H. KOTLORZ  
III. Die Rolle der Hypophysen- und NNR-Hormone.  
Ärztliche Forschung 19 (1965) 379-389
- MEYTHALER, F. und  
H. KOTLORZ  
Die Durchbrechung der Insulinresistenz mit  
Alpha-Methyl-Dopa.  
Ärztliche Forschung 19 (1965) 433-446
- MORCOS, R.H. et al.  
Über die Ursache der Insulinresistenz bei der  
Insulinschocktherapie in der Psychiatrie  
Med.Klinik 60 (1965) 1073-1077
- PAGE, M.McB. et al.  
Treatment of diabetic coma with continuous  
low-dose infusion of insulin.  
Brit.med.J. 2 (1974) 687-690
- PARK, C.R. und  
J.H. EXTON  
Glucagon and the metabolism of glucose. In:  
Glucagon, molecular physiology, clinical and  
therapeutic implication. Hrsg.: P.J. Lefebvre  
und R.H. Unger, Oxford 1972, 77-108
- PFEIFFER, E.F.,  
H. DITSCHUNEIT und  
K. FEDERLIN  
Die Insulinzellhormone, die Immunologie des  
Insulins.  
In: Handbuch des Diabetes mellitus, Hrsg.:  
E.F. Pfeiffer, Bd. 1, München 1965, 155-201
- PROUT, T.E.  
The chemical structure of insulin in relation to  
biological activity and to antigenicity.  
Metabolism 12 (1963) 673-686
- RANDLE, P.J. et al.  
The glucose fatty acid cycle  
Lancet I (1963) 785-790

RICHTERICH, R. und  
J.P. COLOMBO

Vereinfachte enzymatische Bestimmung der  
Blutglukose mit 20 Mikroliter Blut.  
Klin.Wschr. 40 (1962) 1208-1211

RUDERMANN, N.B. et al.

Role of free fatty acids in glukose homoeostasis.  
Arch.Int.Med. 123 (1969) 299-313

SAMOLS, E. und  
V. JONES

Insulin Resistance and the Relationsship of Human  
Antibodies to Insulin when Measured by Three  
Different Methods.  
1. Jahresversammlung Europ. Ges.Diabetesforschg.  
Montecatini 20 - 22.4.1965 Abstr.Nr. 16

SCHALL-HEISLER-Index

In: Fettleibigkeit.  
Hrsg.: H. Bernhardt, Stuttgart 1955, 16-17

SCHMIDT, F.H.

Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut-  
und Harnzucker unter Berücksichtigung von Ver-  
gleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden.  
Internist 4 (1963) 554-559

SKOM, J. H. und  
D.W. DALMAGE

Nonprecipitating antibodies  
J.Clin.Invest. 37 (1948) 783-786

SÖNKSEN, P.H. et al.

Grwoth hormon and cortison responses to insulin  
infusion in patients with diabetes mellitus.  
Lancet II (1972) 155-159

STAVITSKY, A.B. und  
E.R. ARQUILLA

Insulinantikörper und ihre klinische Bedeutung.  
Klin.Wschr. 36 (1958) 23

TRAGL, K.H.,  
A. BERINGER und  
G. GEYER

Über den Einfluß einer Senkung der freien Fett-  
säuren im Plasma durch 3,5,-Dimethylisoxazol  
auf den Stoffwechsel der Kohlehydrate.  
Zeitschr.f.d.ges.exper.Medizin 147 (1968) 1-6

TROUT, D.L. et al.

Titration of free fatty acids of plasma; a study  
of current methods and a new modification.  
J.Lipid Research 1 (1960) 199-202

WEBER, E.

Grundriß der biologischen Statistik, Hrsg.:  
Prof. Dr. E. Weber, Stuttgart 1967,  
Kapitel Varianzanalyse S. 260 ff

## LEBENS LAUF

Am 21. Mai 1942 wurde ich in Reichenberg/Sudeten geboren als Sohn des Ehepaares Franz Richter und Maria Richter, geb. Wolf. Nach der Vertreibung aus den Sudetendeutschen Gebieten Ansiedlung in Mühldorf/Obb. Absolvierung der Grundschule in Mühldorf und Konstanz, danach Besuch des Gymnasiums H.v.Fallersleben in Braunschweig bis zum Abitur im Frühjahr 1963.

Nach einem Jahr Wehrpflicht begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und wechselte im 10. Semester an das Klinikum Mannheim/Heidelberg. Dort absolvierte ich das Staatsexamen im Sommer 1970 und begann im November dieses Jahres die Medizinalassistenten-Ausbildung am Städt. Krankenhaus St. Georgen/Schw.; zuerst 4 Monate auf der Chir. Abteilung, danach 8 Monate auf der Inneren Abtl. (Leitung: Dr. O. Kahler) und erhielt anschließend bis Ende April 1972 eine Planstelle auf der Inneren Abteilung. Die Ausbildung in diesem Hause war sehr umfangreich, zumal im Bereitschaftsdienst sowohl die Notfälle auf der Inneren und Chir. Abteilung als auch auf der Gyn. Abteilung einschließlich Geburtshilfe versorgt werden mußten. Auf Grund dieser Kenntnisse habe ich dann 1 Jahr lang in Landarztpraxen vertreten.

Seit 1.5.1973 bin ich als Assistent auf der Inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Kempten beschäftigt (Leitung: Prof. Dr. Hiemeyer), wobei ich mir spezielle Kenntnisse in der EKG-Diagnostik sowie in der Endoskopie aneignen konnte.

Da ich schon immer großes Interesse für die Pädiatrie gehabt habe, werde ich ab 1.7.1975 auf die Kinderabteilung des gleichen Hauses wechseln (Leitung: Dr. J. Felder), um mich später endgültig für die internistische oder pädiatrische Fachausbildung zu entscheiden.

Persönliche Daten: verheiratet seit August 70 mit Karin Richter, geb. Gassner,  
zwei Söhne, Jens 10.5.71, Lutz 2.1.75









